

Становище

От Доц. Татяна Янкова - Манолова, д.б

относно: Дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „Доктор” по научната специалност „Биохимия на **Богдан Русев Хаджиев** на тема: *„Връзка между витамин D и андрогенен статус при заболявания на простатата”*

1. Оценка на актуалността на темата

Простатният карцином е едно от най- често срещаните ракови заболявания при мъжете, а в България, поради застаряващото население, е на второ място по честота.Ето защо неговата превенция е сериозно предизвикателство, както за клиницистите, отговорни за диагностиката и лечението на това заболяване,така и за всички, които изследват механизмите на канцерогенезата и факторите, които могат да ги модифицират.Все още етиологията на доброкачествените и злокачествени простатни заболявания не е напълно изяснена. Известни са много от рисковите фактори - възраст ,географска ширина на местоживеене, генетични фактори, фактори на околната среда, хранителни режими и други, но липсва комплексен подход в оценката на тяхното въздействие. Два стероида – калцитриол и тестостерон играят много важна роля за нормалния растеж и диференциация на простатната жлеза.Затова разкриването на молекулните взаимодействия между Вит. D и андрогени би допринесло за изясняване на ролята на вит. D и андрогенния статус за отключването и прогресията на бенигнени и малигнени заболявания на жлезата. Актуалността на темата се обуславя и от факта,че една от множеството функции на витамин D е свързана с антипролиферативни и проапоптозни действия върху простатните клетки. Това го превръща в потенциален антипролиферативен и антитуморен метаболит срещу различни заболявания на простатата, включително и простатен карцином. Един от дискутабилните въпроси е дали дефицит на витамин D може да доведе до увеличен риск от поява и развитие на простатен карцином. Потенциалното противотуморно действие на

витамин D при простатен карцином е комплексно и се опосредства от неговите метаболити, от ензимите, участващи в синтеза на тези метаболити, от витамин D рецептора, както и от гените, чиято експресия се регулира от активната форма на витамина. От друга страна експресията на витамин D рецептора се регулира от редица хормони, сред които важно място заемат андрогените, чиито сигнални пътища взаимодействат с тези на вит. D както в нормални, така и в ракови простатни клетки.

Литературният обзор е написан на добро научно ниво. Той позволява поставяне на научната цел, определяне на задачи и компетентно тълкуване на получените резултати. Подробно са разгледани синтез, метаболизъм, биологични функции, статус на Вит. D и андрогени и ролята им в бенигнни и малигнни заболявания на простатата. Анализът на литературния обзор определя поставената цел: да се направи сравнителен анализ на витамин D и андрогенен статус при пациенти с простатен карцином и пациенти с доброкачествени заболявания на простатата и да се проучат взаимовръзките между андрогени, витамин D и утвърдени вече клинични и биохимични параметри, характеризиращи тези заболявания като стадий, прогноза и ход на заболяването.

Формулирани са много подробно 19 задачи, разпределени в 3 групи. Решаването на тези задачи би осъществило постигането на поставената цел: в проспективно проучване включващо 142 мъже с бенигнни и малигнни заболявания на простатата посредством методите на регресионния анализ да се оцени влиянието на изследваните андрогени върху Вит. D статуса, ролята на утвърдени рискови фактори за простатен карцином върху агресивността на тумора и диагностичната ефективност на двата изследвани стероида. Поставените задачи са много обемисти и трудоемки и изискват висока квалификация и отлична лабораторна база.

2. Оценка на резултатите

Разделът "Резултати и обсъждане" се простира на почти 60 страници и е написан компетентно и аналитично. Според мен представянето на резултатите и тяхния анализ, включително статистическият анализ задоволяват всички изисквания за прецизен научен подход. За по цялостна и точна оценката на Вит. D статуса дисертантът въвежда два нови биомаркера - бионаличен калцидиол, с по-голямо значение от това на калцидиола и Вит. D

свързващ глобулин. Оценката на андрогенния статус се задълбочава чрез въвеждане на разширен панел от андрогени, андрогенни индекси и основен транспортен белтък за андрогени. Изследването на взаимовръзките между скората на Gleason и фактори като възраст, телесна маса, сезонност, нива на PSA, андрогени, тяхните производни и калцидиол установява статистически значимо влияние единствено за PSA и калцидиол и очертава една друга възможност за диагностичната роля на Вит. D. Повишаването на PSA и задълбочаване на дефицита на Вит. D са свързани с по-агресивния характер на туморния процес. Важен резултат от изследването е, че ROS анализът, изследващ диагностичната ефективност на андрогени и витамин D за отдиференциране на пациентите с доброкачествено заболяване от тези с простатен карцином, установява по-висока диагностична ефективност на калцидиол в сравнение с по-широко използвания тестостерон.

Представените в дисертационния труд резултати са получени и анализирани при уметелното използване на богат набор от съвременни методи, в т.ч. ELISA, хемилуминисценция, имуноензимни колориметрични методи, високоефективна течна хроматография, което е сериозно доказателство за надеждността на получените резултати.

3. Оценка на приносите

Приемам приносите, формулирани в дисертационния труд. Те отразяват адекватно най-важните постижения на изследването. Безспорен принос е доказателството, че при болните с простатен карцином Вит. D статусът е по-неблагоприятен в сравнение с доброкачествените заболявания на простатата. Същото се отнася и до серумното ниво на тестостерон, което намалява с увеличение на риска от биохимичен рецидив, нарастване на PSA и агресивността на туморния процес. Безспорен принос на дисертационния труд е чрез ROS анализ доказаната диагностичната ефективност не само на рутинни лабораторни параметри, използвани в диагностиката и наблюдението на болни с простатен карцином, но и на калцидиол, андрогени и техни индекси за отдиференциране на доброкачествено от злокачествено заболяване на простатата. Целият раздел дава отлична представа за огромния обем извършена работа, както и за сериозния характер на приносите, което е доказателство за добрата подготовка на дисертанта. Приносите се отнасят към категорията

получаване и доказване на нови факти съгласно Изискванията на МУ-Варна, което предава на работата висока научна стойност.

4. Публикации, свързани с дисертацията

Във връзка с дисертацията са представени четири публикации, които са от периода 2016-2018 год., в три от които дисертантът е водещ изследовател.

5. Заключение

Предоставеният труд напълно отговаря на изискванията на закона и правилника за приложението му за придобиване на образователната и научна степен "Доктор". Трудът представлява интердисциплинарна разработка на един много актуален проблем и съдържа значими научни резултати, една част от които вече са публикувани в научни списания. По процедурата са представени всички необходими документи, изисквани по закона. Дисертантът Богдан Хаджиев има завършена образователна и квалификационна степен "магистър по биология" в Университета в гр.Валенсия, Испания. Той има призната специалност по клинична химия и завършени следдипломни квалификационни курсове в Германия и Испания по течна хроматография и клинично-лабораторни методи с приложение в асистирания репродукция.

Оценката ми за дисертационния труд е положителна. Убедено препоръчвам на Уважаемото научно жури да присъди на Богдан Русев Хаджиев образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Биохимия“

23.05.2018

Подпис:

(Доц.Т.Янкова –Манолова,дб)

