

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Петя Павлова Иванова

Секция "Биология и екология на морето", Лаборатория "Молекулярна таксономия и екология на морски хидробионти", Институт по Океанология, БАН

Член на научно жури, определен със Заповед № Р-109-202/ 02.05.2018 г. на Ректора на Медицински Университет, гр. Варна

Относно: дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ на асистент Богдан Русев Хаджиев, докторант на самостоятелна подготовка в МУ-Варна, Факултет по „Фармация“, Катедра "Биохимия, молекулярна медицина и нутригеномика" на тема: „Връзка между витамин D и андрогенен статус при заболявания на простатата“, по област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки, специалност „Биохимия“.

1. Актуалност на тематиката

Настоящият дисертационен труд разглежда един много сериозен в национален мащаб проблем, свързан с превенцията на простатният карцином. В България това заболяване е на второ място по честота. По данни на Националния раков регистър до 2015 година броят на новозаболените мъже се увеличава с няколкокостотин годишно. Витамин D е потенциален антипролиферативен и антитуморен метаболит срещу различни заболявания на простатата, включително и простатен карцином. Един от дискуссионните въпроси в днешно време е дали дефицит на витамин D може да доведе до увеличен риск от поява и развитие на злокачественото заболяване. През последните години са проведени редица проучвания за изясняване на връзката на витамин D с риска и прогресията на простатния карцином, но този въпрос все още остава спорен и неизяснен. Андрогенният статус е друг фактор, играещ важна роля върху риска и прогресията на това заболяване. Редица данни сочат, че дисбаланс в андрогенния метаболизъм играе важна роля за отключване и развитие на простатен карцином.

Проучванията, изследващи потенциалните взаимовръзки между нивата на витамин D и отделните стероиди, дефиниращи андрогенния статус при заболявания на простатата са изключително оскъдни в света, а в България не са провеждани. В този аспект резултатите от настоящото изследване биха допринесли за осмисляне на ролята на стероидите като потенциални прогностични фактори, особено при пациенти в ранен стадий на заболяването.

2. Основни характеристики на дисертационния труд

Дисертационният труд е с обем 155 страници текст и включва 10 раздела: Въведение, Литературен обзор, Цел и задачи, Материал и методи, Резултати и обсъждане, Обобщение на основните резултати, Изводи, Приноси, Библиография, Списък на научните публикации и участия по темата на дисертацията. Онагледен е с 26

фигури и 25 таблици. Библиографската справка включва общо 333 литературни източника, от които 6 на кирилица и 327 на латиница.

Заглавието на дисертацията ясно и точно отразява нейното съдържание. Въведението логично и уместно насочва към важността на разглеждания проблем, свързан с изследване на прогностичната стойност и диагностичната ефективност на витамин D и андрогени при злокачествени заболявания на простатата.

Целта и задачите са добре формулирани. Посочените задачи кореспондират пряко с поставената цел.

Представеният **литературен обзор** е изчерпателен и добре систематизиран. След прегледа на наличната литература по разглеждания в дисертацията проблем докторантът формулира шест извода, които определят **поставената цел и произтичащите от нея задачи** на настоящото проучване.

Глава **Материал и методи** е подробно разписана и дава добра представа за използваната методология и получените резултати. Приложени са голям набор от клинични, хистологични и лабораторни методи за определяне на: серумни нива на калцидиол, чрез високоефективна течна хроматография с маселективна детекция; определяне на бионаличен калцидиол, витамин D свързващ глобулин (VDBP), общ тестостерон, свободен тестостерон, дехидроепиандростерон сулфат (DHEAs), андростендион, серумни нива на глобулин, свързващ половите хормони (SHBG), PSA, свободен андрогенен индекс, процент свободен тестостерон, PSA/общ тестостерон и определяне на серумен албумин.

Анализът на получените резултати е проведен на базата на прилагане на подходящи статистически методи (deskriptивен, вариационен, многофакторен регресионен анализ, ROC анализ) и използване на специализиран софтуер.

3. Оценка на резултатите и приносите

Получените резултати, интерпретациите и изводите заслужават висока оценка. Представената дисертация е детайлно проучване на витамин D статуса и андрогенния статус на пациенти с простатен карцином и такива с доброкачествени заболявания на простатата, насочено към изясняване на тяхната роля за възникване, прогресия и прогноза на тези заболявания. На базата на получените резултати и проведеното обсъждане са формулирани девет извода, които са логични и съответстващи на поставените цел и задачи.

Един от **иновативните аспекти** в дисертацията е свързан с прилагане на ROC-анализа, изследващ диагностичната ефективност на андрогени и витамин D за отдиференциране на пациентите с доброкачествено заболяване от тези с простатен карцином. Установената в настоящата разработка по-висока диагностична ефективност на калцидиол би допринесла за откриване на заболяването на ранен етап.

Формулираните **изводи** са логични и в съответствие с представените резултати и обсъждания.

Приемам представените от докторанта **оригинални** научни и научно-приложни приноси:

- За първи път е направен сравнителен анализ на витамин D статуса на представителна извадка болни от българската популация с хронично засягане на простатната жлеза – доброкачествено и простатен карцином;
- Изследвана е приложимостта на два нови биомаркера за оценка на витамин D статуса;
- Направен е сравнителен анализ на андрогенния статус на представителна извадка болни от българската популация с хронично засягане на простатната жлеза – доброкачествено и злокачествено;
- Въведен е разширен панел от андрогени, андрогенни индекси и основен транспортен белтък за андрогени за оценката на андрогенният статус;
- Настоящото проучване е **единствено до момента**, оценило чрез ROC-анализ диагностичната ефективност не само на рутинни лабораторни параметри, но и на калцидиол, андрогени и техни индекси за отдиференциране на доброкачествено от злокачествено заболяване на простатата.

Приносите с **потвърдителен** характер са свързани с получени допълнителни данни, доказващи: витамин D недостатъчност при пациентите с доброкачествено засягане на простатната жлеза и витамин D дефицит при пациентите с карцином; задълбочаване на влошения витамин D статус и намаление в нивата на тестостерона при пациентите с простатен карцином с нарастване на риска от биохимичен рецидив и агресивността на туморния процес. Потвърждава се, че агресивността на туморния процес е в зависимост не само от широко използваните рискови фактори като възраст, BMI, PSA и раса, а и от нивата на циркулиращия калцидиол. Потвърдена е сезонната зависимост на серумните нива на калцидиол, което е от значение при анализа на резултатите.

Основната част от резултатите от дисертацията са обобщени и отразени в **четири** научни публикации в реферирани научни списания (една от тях е в списание с импакт фактор), както и в **шест** участия с доклади на научни форуми. На три от публикациите и на всички доклади докторантът е първи автор, което показва, че резултатите в дисертацията са основно негово дело и са получили оценката на международната научна общност.

Авторефератът е структуриран съобразно изискванията и съдържанието му напълно съответства на дисертационният труд.

Предвид актуалността и значимостта на представената разработка и наличието на нови данни за това, че причина за отключване и развитие на простатен карцином могат да бъдат и полиморфизми в гена за AR (CAG и GGN повтарящи се последователности), **препоръчвам** на докторантът да продължи и разшири в бъдеще изследванията си по проблема, включвайки анализ и на полиморфизми в андрогенния рецептор. Това би допринесло в значителна степен за ранното прогнозиране на риска от развитие на това заболяване.

Заклучение

В заключение дисертационният труд на Богдан Русев Хаджиев е актуален, с ясно поставени цели и значими получени резултати и изводи, осъществени с използването на богат набор от методи. Теоретичната и приложна стойност на разработката са несъмнени и са свързани с прогнозирането на едни от често срещаните и социално значими хронични заболявания – простатен карцином и доброкачествени заболявания на простатата.

Дисертационният труд има оригинални научни и научно-приложни приноси и отговаря на всички изисквания на Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет – Варна.

Всичко това ми дава основание убедено да гласувам **„ПОЛОЖИТЕЛНО“** за присъждането на образователната и научна степен **“Доктор“** на Богдан Русев Хаджиев по научна специалност **”Биохимия”**, шифър 01.06.10.

23.05.2018г.

гр. Варна

Член на НЖ:



/доц. д-р Петя Иванова/