

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Регина С. Комса-Пенкова, д.б.н.

Катедра „Химия и биохимия”, сектор „Биохимия“,

Медицински университет - Плевен

Относно: Дисертационен труд за присъждане на научната степен „Доктор” по научна специалност „Биохимия” на **ас. Богдан Русев Хаджиев** от Катедра “Биохимия, Молекулна Медицина и Нутригеномика”, ФАКУЛТЕТ ПО ФАРМАЦИЯ при МУ – Варна

на тема: **„ВРЪЗКА МЕЖДУ ВИТАМИН D И АНДРОГЕНЕН СТАТУС ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ПРОСТАТАТА“**

Със заповед № Р-109-202/02.05.2018 г. на Ректора на МУ - Варна, съм избрана за член на Научното жури във връзка с дисертационния труд на кандидат кандидат **ас. Богдан Русев Хаджиев** в МУ – Варна, представен по процедура за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Биохимия” професионално направление 4.3 Биологически науки, област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика. По процедурата за защитата **ас.** е представил всички необходими материали.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси с автора на дисертационния труд.

1.Кратки биографични данни

Асистент Богдан Русев Хаджиев завършва университет г. Валенсия, Испания - специалност „Биология” През 2004 г.

2004-2008 г. продължава обучението си в МУ-Пловдив по специалност Клинична Химия;

Професионалната му кариера преимуществено е свързана МУ-Пловдив и впоследствие МУ-Варна.

Започва работа през 2006 г. първоначално като биолог в МУ-Пловдив а от 2008 г. е назначен за асистент в катедра „Химия и биохимия” МУ-Пловдив.

През период 2011-2012 г. работи в университетската болница гр. Валенсия, Испания, а след това една година в университетската болница УМБАЛ Пловдив .

От 2014г. е асистент в катедра “Биохимия, Молекулна Медицина и Нутригеномика”, Факултет по Фармация, Медицински Университет „Проф. Д-Р Параскев Стоянов” – Варна

2. Научна дейност и наукометрични данни.

Научните интереси на асистент Богдан Русев Хаджиев са свързани с проучванията в областта на проблема на развитието на рака на простатата. Основните усилия са насочени към проучване на връзката между нивата на тестостерона и тотален андрогенен статус и маркерите на пролиферативно заболяване на простата, а също така и значението ниските нива на вит D за развитието на пролиферативно заболяване.

Резултатите от разработения научен труд са представени в 4 публикации, 3 от които са в български списания, и 6 участия в научни конференции от които 3 са международни. Не е отчетен JCR Impact Factor, обаче SJIF импакт фактор е 12.546(1.936+7.61).

3. Анализ на научния труд

3.1 Актуалността на тематиката

В дисертационния си труд ас. Хаджиев поставя за цел да изследва нивата на витамин D и андрогенния статус при пациенти с доброкачествени заболявания на простатата и такива с простатен карцином, както и да проучи взаимовръзките между нивата на андрогени, витамин D и утвърдени клинични и биохимични параметри, характерни за тези заболявания.

Въз основа на ясно формулираната цел са посочени 22 логични задачи. Считаю, че целта на дисертационния труд на ас. Хаджиев е актуална.

Основание за това ми дават следните основни факти:

- През последните години проблемът на малигнени и бенигнени заболявания на простатната жлеза продължава да привлича вниманието и интереса на медиците. Той е предмет на обсъждане на почти всички национални и международни научни срещи, симпозиуми и конгреси. Съвременните познания за естественото развитие на карцинома на простатата за показват, че той е уникален по своето протичане. При мъжете над 50 години карциномът протича скрито, с бърза прогресия и се характеризира с висока смъртност. В този смисъл той не може да бъде сравнен с който и да било друг вид неоплазма.
- Карциномът на простатната жлеза е на едно от първите места по честота сред неопластичните заболявания при мъжете в България и много други страни.
- Прави впечатление, че през последните години честотата на доброкачествени заболявания на простатата както и на простатния карцином нараства бързо. Това най-вероятно се дължи на няколко причини като удължена средна продължителност на живота, по-добрите диагностични възможности и зачестяване на заболяването поради различни фактори.
- Днес основните усилията на учените и клиницистите са насочени не само към ранната му диагностика и адекватно лечение с оглед неговата радикалност, но и превенцията на простатния карцином. През последните години се натрупаха редица данни за ролята на фактори допринасящи за риска и прогресията на заболяванията на простатната жлеза. Към тези фактори се отнасят хранене и начина на живот, които определят статуса на витамин D в организма.

- 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.

3.2 Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд на ас. Богдан Хаджиев съдържа 155 страници (132 без литературата), структуриран е по стандартния модел, а именно: Литературен обзор в 9 части и 39 страници; Цели и задачи - 3 страници; Материали и методи - 10 страници; Резултати и обсъждане - 64 страници; Изводи - 2 страници; Приноси - 2 страници и Библиография - 333 заглавия. Дисертационният труд е онагледен с 26 фигури и 25 таблици.

3.3 Литературен обзор

В литературния обзор ас. Хаджиев показва задълбочени познания и осведоменост по проблема. Той обобщава и анализира научна информация от 333 източници като дефинира статуса на витамин D, коментира референтните граници за серумен калцидиол, връзката между витамин D дефицит и неопластични заболявания, сигналните пътища, активирани от растежни фактори, особеностите на метаболизма на витамин D в простатна жлеза, както и туморна клетъчна диференциация, метастазиране, бенигни и малигни заболявания на простатата. Представени са епидемиологични данни за пролиферативни заболявания на простатата и е направен анализ на маркерите за простатен карцином. Много подробно е направена обща характеристика и метаболизъм на андрогени, молекулните механизми на регулация, транспорта и механизъм на действие на андрогените, физиологичните им ефекти, значение на андрогенния статус и връзката със заболявания на простатата,

промените в метаболизма при заболявания на простатата и в частност при канцерогенезата.

Особен интерес представляват данните за връзката между витамин D, андрогенен статус и заболявания на простатата.

3.4 Методологичната обезпеченост

Методологичната част също заслужава висока оценка. В проспективно проучване са включени общо 142 мъже с бенигнни и малигнни заболявания на простатната жлеза на възраст от 52 до 85 години. Пациентите са с хистологично доказани доброкачествени заболявания на простатата (ДЗП), суспектни за простатен карцином и такива с хистологично доказан простатен карцином, пролежали в Клиниката по Урология на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна през периода януари-декември 2015 година.

Проучването не включва контролна група мъже. Всички показатели на пациентите с простатен карцином са анализирани при съпоставяне с тези на пациенти с доброкачествени пролиферативни заболявания на простата.

Като цяло, групите са достатъчно обемни, с равномерно разпределение по възраст, което позволява статистическата им обработка. Статистическият анализ е извършен с използването на съвременни статистически методи и програми.

Използвани са разнообразни клинични, хистологични, лабораторни и статистически методи. Лабораторните методи за изследване на нивата на формите на вит. D, андрогените и туморните маркери са адекватни и са представени детайлно. Методите включват високоефективна течна хроматография с маселективна детекция, неконкурентна „сандвич“ ELISA, конкурентен имуноензимен колориметричен метод, базиран на реакцията антиген-антитяло и др. които показват добро инструментално владение на докторанта.

4 Резултати и обсъждане

Резултатите, представени в дисертационния труд, са структурирани в 3 части. В първите две части се разглеждат по-отделно пациенти с доброкачествени заболявания на простатата и пациенти с простатен карцином, като е направена оценка на витамин D статуса и андрогенния статус на пациентите от двете групи, и са анализирани корелативни зависимости между отделните андрогени и клинични и биохимични параметри, отразяващи хода на заболяването.

Установен бе по-неблагоприятен статус на витамин D при болните с простатен карцином, с тенденция на понижение на калцидиола и бионаличния калцидиол с нарастване на риска от костни метастази, и при карциномните пациенти с по-висок риск от биохимичен рецидив. Тези резултати са с потвърдителен характер.

Доказана е негативна корелативна връзка между нивата на циркулиращия витамин D, бионаличния калцидиол и риска от биохимичен рецидив. Установено е че серумният калцидиол е понижен при пациентите с по-агресивен простатен карцином и е в обратна корелативна зависимост с оценката по Gleason.

Установена е сезонна зависимост на серумни концентрации на калцидиол при двете групи пациенти D.

Относно андрогенния статус и заболявания на простатна жлеза е установено че серумните нива на общ, свободен тестостерон и техния прекурсор DHEAs са значимо по-ниски при карциномните пациенти в сравнение с техните стойности при пациентите с доброкачествено засягане на жлезата. Тези показатели са в обратна корелативна зависимост с PSA при пациентите с карцином. При тези пациенти серумните нива на общия тестостерон намаляват с увеличаване на риска от биохимичен рецидив. Установява се негативна корелативна връзка между общия тестостерон и туморната агресивност.

Свободният андрогенен индекс е в обратна корелативна зависимост с риска от биохимичен рецидив.

В последната част дисертационния труд е изследвана прогностичната стойност и диагностичната ефективност на нивата на витамин D и андрогенния статус при рак на простатата. При двете групи пациенти, с доброкачествени и злокачествени заболявания на простатата, се установява положителна корелативна връзка между серумен калцидиол и процента свободен тестостерон.

Дисертантът подхожда изключително задълбочено към проблема, направена е оценка на влиянието на изследваните андрогени върху витамин D статуса; оценено е влиянието на витамин D статуса, андрогени и утвърдени рискови фактори за простатен карцином върху агресивността на тумора чрез многофакторен регресионен анализ.

Прави впечатление задълбоченото обсъждане на резултатите при добро познаване на литературата.

Част от получените резултати са в потвърждение на данни на други автори, но голямата част от резултатите са оригинални данни и са в подкрепа на предположението, че витамин D статуса повлиява нивата на тестостерона.

5. Критични бележки

В литературният обзор излишно подробно са представени данни за общия метаболизъм и образуването на активна форма на вит. D, както и 1- α хидроксилирането в различни тъкани. Представени са механизми на вътрклетъчния сигналинг но би била интересна информация за възможния cross-talking меду сигналните системи на двата изследвани фактора.

Задачите са прекалено многобройни (22) като се повтарят за различен тип заболявания, би могло да се групират в 6-7 по-основни задачи.

Резултатите получени за двете групи пациенти не са сравнени с контролни такива.

Заключение

Убедена съм, че предложеният дисертационен труд напълно отговаря на изискванията за научната степен, формулирани от Закона за развитието на

академичния състав в Република България и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет – Варна.

Давам положителна оценка на постигнатото от автора и предлагам на научното жури да присъди научната степен „Доктор” по научната специалност „Биохимия” на *на ас. Богдан Русев Хаджиев.*

гр. Плевен, 19.05.2018 год.

Член на НЖ:



(проф. Регина С. Комса-Пенкова, д.б.н.)