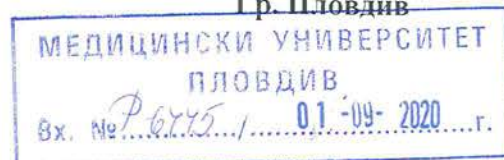


*Становище по процедура за защита на дисертационния труд на д-р В. Гркланов
„Серумни нива на вит. Д при пациенти с неходжкинови лимфоми“*

До Председателя
на Научното жури, определено със Заповед №Р-1304/10.08.2020
На ректора на Медицински университет

Гр. Пловдив



Становище

От проф. д-р Лиана Т. Герчева – Кючукова, д. м.

По процедура за защита на дисертационен труд за присъждане на ОНС „Доктор“ на д-р *Васко Гркланов*, област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1. „Медицина“ и научна специалност „Хематология и преливане на кръв“, шифър 03.01.39, редовен докторант към Клиниката по хематология, Първа Катедра по Вътрешни болести при МУ - Пловдив.

Научен ръководител: проф. д-р Стефан Горанов, д.м.н.

Тема на дисертацията: „СЕРУМНИ НИВА НА ВИТАМИН Д ПРИ ПАЦИЕНТИ С НЕХОДЖКИНОВИ ЛИМФОМИ“

Със заповед на ректора съм определена да изготвя становище по настоящата процедура.

1. Данни по процедурата

Дисертационният труд е одобрен и насрочен за защита от разширен катедрен съвет при Първа Катедра по вътрешни болести към Медицински Университет – Пловдив, състоял се на 26.02.2020 г. Докторантът е отчислен с право на защита със Заповед №Р-640/10.04.2020 г. на Ректора на МУ-Пловдив, Проф. Д-р Марияна Мурджева, д. м.

2. Биографични данни и кариерно развитие на докторанта

Д-р Васко Гркланов е възпитаник на МУ – Пловдив, като е провел обучение по медицина от 2002 до 2008 г. и завършил висшето си образование с диплома № 006511. От

*Становище по процедура за защита на дисертационния труд на д-р В. Гркланов
„Серумни нива на вит. Д при пациенти с неходжкинови лимфоми“*

2009 до 2014 г. е провел специализация по клинична хематология и придобил специалност с диплома № 001978. До настоящия момент той е лекар към Клиниката по клинична хематология, УМБАЛ "Св. Георги" – ЕАД, гр. Пловдив. По време на специализацията си е участвал в редица обучения в България и чужбина, както следва: през 2012 г. - международно обучение „Хемопоетична стволовоклетъчна трансплантация“, гр. София, със стипендия на Европейската асоциация по хематология; през 2013 г. - международно обучение "Postgraduate Athens Lymphoma seminar, Атина, Гърция; през 2014 г. – обучение „Basic Goucher disease“ Амстердам; през 2015 г. - хемопоетична стволовоклетъчна трансплантация в Oxford University Hospitals, Churchill Hospital, Оксфорд, Великобритания; през 2015 г. обучение за Флоцитометрично определяне на количеството на стволови клетки при автоложна трансплантация на хемопоетични стволови клетки, СБАЛХЗ гр. София; през 2018 г. едномесечно обучение в Клиника по хематология, Университетска болница Загреб – Ребро, Хърватия.

3. Структура на дисертационния труд

3.1. Актуалност на темата

През последните 10 години в световната литература се натрупаха данни за по-често развитие на неходжкинови лимфоми (НХЛ) при лица, подложени на по-слаба слънчева експозиция. Слънцето е най-големият „доставчик“ на вит. Д, осигуряващо около 90% от нужните количества. Още в края на миналия век се доказа, че ниските нива на вит. Д са свързани с по-често развитие на редица неопластични заболявания. Счита се, че активната форма на вит. Д - 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) играе основна роля не само за калциевия метаболизъм, но също за превенция на неопластичните процеси. Чрез т.нар. nuclear vitamin D receptor (VDR), присъстващ в различни клетки, вкл. имунокомпетентните, се регулира клетъчната пролиферация, индуцира се физиологичната апоптоза и се подсилва клетъчната диференциация. Активната форма на вит. Д също упражнява имуномодулиращ ефект върху активираните лимфоцити, дендритни клетки и Т-лимфоцити. Като цяло, данните, представени в литературата към днешна дата, осигуряват ограничена подкрепа за връзка между статуса на витамин Д и възникването на НХЛ. С изключение на откритията на Polesel и съавт. и Lim и съавт., публикуваните

*Становище по процедура за защита на дисертационния труд на д-р В. Гркланов
„Серумни нива на вит. Д при пациенти с неходжкинови лимфоми“*

оценки за асоцииране на развитието на НХЛ с недостиг на вит. Д са спорни и недостатъчни. В тази връзка настоящият труд е актуален и цели да подпомогне теоретичните и практически познания в тази област.

3.2. Литературен обзор (31 стр.)

В началото на литературния обзор дисертантът логично се спира на източниците, обмяната, метаболизма, качествата на вит. Д, механизма на действието му (чрез регулиране на генната транскрипция и чрез активиране на сигнални трансдукционни пътища) и ролята на открития през 1974 г. рецептор за витамин D (VDR). Подчертават се данни за повишена експресия на последния при Ходжкиновия лимфом и в по-слаба степен при някои неходжкинови неоплазми. Разглеждат се препоръките за лечение на недоимъка на вит. Д.

Втората част на литературния обзор е посветена на Витамин Д и малигнените заболявания, като се акцентуира върху механизмите чрез които витамин Д регулира клетъчната пролиферация и растеж и ефектите му върху лимфоидните клетки. В тази част технически е пропусната възходящата номерация на подзаглавията, като е посочена само цифрата I - за клетъчния цикъл, след което номерация липсва.

Третата част на обзора логично е посветена на Витамин Д и малигнените лимфоми: дифузия В-едроклетъчен лимфом, Хроничната лимфоцитна левкемия и Множествения миелом.

Вместо преходен анализ, доказващ необходимостта от разработване на настоящия труд, дисертантът е включил като отделен раздел „Актуалност на проблема“ и „Основания за разработка на дисертационния труд“, които считам за уместни и логични.

3.3. Цел и задачи на дисертационния труд (2 стр.)

Основната формулирана цел е „Да се проучат серумните нива на витамин Д при новодиагностицирани пациенти с хронични лимфопрлиферативни и плазмоклетъчни заболявания“. При условие, че групата „плазмоклетъчни заболявания“ в целта на настоящата работа е определена като отделна, би трябвало тя да намери място и в

*Становище по процедура за защита на дисертационния труд на д-р В. Гркланов
„Серумни нива на вит. Д при пациенти с неходжкинови лимфоми“*

заглавието на дисертационния труд. Тъй като миеломът се отнася и към групата на малигнените лимфоми, приемам, че това нозологично разширяване при определянето на целта е с оглед прецизиране на изследваните групи пациенти. Задачите са ясно определени.

3.4. Материал и методи на изследване (8 стр.)

Изследвани са общо 103 пациенти с Дифузен В-едроклетъчен лимфом, ХЛЛ и Миеломна болест, като групите са малки, но подлежат на статистически анализ. Резултатите се сравняват с 30 контроли. Спазени са всички етични правила за изследване на биологичен материал на пациентите. Методите са описани подробно. Считаю, че този раздел можеше да се съкрати като стандартните методи за изследване (кръвна картина, биохимия и пр.) се опишат общо, а не да се повтарят при всяка нозологична група.

3.5. Резултати (62 стр.)

Резултатите са посочени много прегледно, като са подчинени на логичното подреждане спрямо поставените задачи. В края на всеки подраздел има обобщение на най-значимите резултати, което значително улеснява читателя. Адмирации за онагледяването и статистическия анализ! При прегледа на нивата на вит. Д в отделните диагностични групи логично възниква въпросът дали при пациентите с ММ най-ниското установено ниво има пряка свързаност с наличието на костна болест. Отговор на този въпрос се намира в подраздела „Миеломна костна болест и вит. Д“, който обобщава резултатите на задача 4. Неясна остава постановката за „екстрамедуларно ангажиране“ от ММ, при условие, че са засегнати плоски кости с изразена хемопоеза – цитат: „По отношение на първичното екстрамедуларно ангажиране, такова се регистрира при трима от пациентите (8.1%; n=3) в следните зони – торакални прешлени (33.3%; n=1), ребра (33.3%; n=1) и нос (33.3%; n=1)“. В тази връзка фиг.22 губи коректността си. При анализа на връзката между независимите променливи – хемоглобин, тромбоцити, албумин, CRP, креатинин, калций, LDH, IgA, IgM, IgG, Капа, Lambda (леки вериги), клиничните стадии на болестта и серумните нива на витамин D с помощта на автоматичното линейно моделиране са налице неясноти, включително и становището на дисертанта, че цитирам: „Прогностичният модел

*Становище по процедура за защита на дисертационния труд на д-р В. Гркланов
„Серумни нива на вит. Д при пациенти с неходжкинови лимфоми“*

няма нищо общо с точността на модела за прогнозиране и се занимава със значимостта на всяка от прогнозите“. При анализ на групата пациенти с дифузен В-едроклетъчен лимфом авторът е проявил креативност, използвайки ремоделирания показател IPI24, който е свързан с EFS24, модел, осигуряващ определянето на индивидуалното ниво на риск от невъзможност за постигане на 24 месечен EFS в интервала 0-100%. IPI24 може да се използва като индивидуален прогностичен рисков критерий, както и за стратификация при подбор на лечението. Текстовата част на фиг. 57 е нечетлива. Работата по задача 4 е прекалено натоварена с изследвания на миеломната костна болест като цяло, което би трябвало да е обект на отделна публикация. Считам, че подразделите „Миеломна костна болест (МКБ) и MM“, „МКБ и пол“, „МКБ и възраст“, „Степен на МКБ и стадиращи системи Durie & Salmon и ISS“ и „Степен на МКБ, отговор към лечението и преживяемост“ можеха да бъдат много по-кратки, тъй като не са цел и обект на настоящия труд. Същината на задачата е отношението между МКБ и нивата на вит. Д, което поражда значим интерес. Изводът, че не се доказва статистически значима разлика между нивото на витамин Д и степените на костна увреда, оценени по скалата на Merlini, отговаря на спонтанно възникващите в читателя въпроси и поставя нови такива. При изпълнението на задача 5 е осъществен задълбочен анализ, касаещ нивата на вит. Д, видовете провеждана терапия и отговора към нея при трите групи заболявания.

3.6. Обсъждане (15 стр.)

В началото на този дял данните се повтарят с тези във въведението, но явно авторът цели да подчертае еволюцията на все по-задълбочените познания за функцията на вит. Д. Считам, че това повторение е излишно и може да опрости изложението, с което да улесни читателя. Считам, също, че данните за епидемиологичното разпространение на дефицита на вит. Д в различните части от Света са излишни, както и тези, свързани с различни физиологични показатели (тегло, прием на храна, на алкохол и пр.). В този раздел от голямо значение са данните за дефицит на витамин Д в България, за да бъдат свързани със здравите контроли в проучването. Съществената част на обсъждането включва сравнение на получените от автора резултати с тези на други изследователи и тази част е обстойно изложена. Анализът на литературните данни и сравняването им с

*Становище по процедура за защита на дисертационния труд на д-р В. Гркланов
„Серумни нива на вит. Д при пациенти с неходжкинови лимфоми“*

резултатите на дисертационния труд неминуемо довеждат до въпроса „Необходимо ли е да се проследява нивото на вит. Д при поставяне на диагнозата лимфом или миелом и уместно ли е прилагането му като субституираща терапия?“

3.7. Изводи и приноси (2 стр.)

Изводите са структурирани ясно. Приносите са реални.

4. Качества на автореферата и публикациите, свързани с дисертационния труд

Авторефератът следва структурата на дисертационния труд, написан е ясно, стегнато и е адекватно онагледен. Дисертантът е приложил списък от 4 публикации, свързани с дисертационния труд, една от които на английски език.

5. Критични бележки

Предвид електронното представяне на дисертационния труд, точният брой на страниците на отделните му глави е неопределен. Бих желала да се извиня, ако цифрите, които съм посочила при анализ на всеки раздел са неточни. Повечето критични бележки изложих, анализирайки отделните раздели на дисертацията. Желателно е стилът при изложение и анализ на резултатите, както и правописът да бъдат по-добри.

6. Заключение

Активният метаболит на вит. Д calcitriol медира своите биологични ефекти чрез свързване с разположения в ядрата на таргетните клетки рецептор VDR. Свързването на calcitriol с VDR служи като транскрипционен фактор, модулиращ генната експресия на различни транспортни протеини, които регулират клетъчната пролиферация и диференциация. VDR се експресират и върху активирани Т и В лимфоцити. В тази връзка естествено възниква въпросът „Има ли значение нивото на вит. Д при появата и еволюцията на болестите на лимфната тъкан?“. В настоящата литература този въпрос няма еднозначен отговор. Различните проучвания представят твърде различни резултати, често с полярни изводи. В тази връзка настоящият дисертационен труд е изключително

*Становище по процедура за защита на дисертационния труд на д-р В. Гркланов
„Серумни пила на вит. Д при пациенти с неходжкинови лимфоми“*

актуален, още повече, че освен чисто теоретични, той поставя и практически въпроси, а именно, трябва ли да се провежда субституиращо лечение с вит. Д при пациентите с лимфопролиферативни заболявания преди или по време на тяхното антитуморно лечение. Целта и задачите на дисертацията са правилно формулирани, статистическият анализ – отлично изпълнен, резултатите – логично изведени и обсъдени. Дисертационният труд е отлично онагледен с 12 таблици и 87 фигури. Цитирани са 295 литературни източника. Библиографската справка, обаче, е несистемно описана, при някои от цитираните публикации не е отбелязана годината на издаване, при други липсват допълнителни детайли (том, страници). От източниците, с отбелязана дата на публикуване 29 (10%) са от последните 5 години, а други 49% от последните 10. Считаю, че количеството цитирания би могло да бъде редуцирано за сметка на качествата на представената библиография.

Дисертационният труд показва, че докторантът Васко Гркланов притежава задълбочени теоретични познания и професионални умения по научната специалност „Хематология и преливане на кръв“, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване. Приложените в становището критични бележки в никакъв случай не намаляват приноса на настоящия дисертационен труд.

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнатите резултати и приноси, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ на д-р Васко Гркланов в докторска програма по Хематология и преливане на кръв.

Варна

22.08.2020

Изготвил становището:

Проф. д-р Лиана Герчева, д. м.