

СТАНОВИЩЕ

от проф д-р Стефан Горанов, дмн

за процедура за придобиване на ОНС „доктор” по докторска програма „Клинична хематология и преливане на кръв” с тема на дисертационния труд:

СЕРУМНИ НИВА НА ВИТАМИН Д ПРИ ПАЦИЕНТИ С НЕХОДЖКИНОВИ ЛИМФОМИ

С автор

Д-р Васко Гръкланов

*редовен докторант към Секция хематология на
Първа Катедра по вътрешни болести*

Научен ръководител:

Научен ръководител: проф д-р Стефан Горанов, дмн

Секция Хематология МФ/МУ Пловдив

На основание заповед на Ректора на МУ - Пловдив № № Р-640 от 10.04.2020г за отчисление с право на защита, както и назначението ми със заповед № Р-1304 от 10.08.2020г за член на Научното жури ми бяха предоставени пълен комплект документи и дисертационния труд по процедура в област на висше образование: 7.Здравеопазване и спорт, професионално направление: 7.1. Медицина и специалност „Хематология и преливане на кръв“, шифър 03.01.39

1.Общо представяне на процедурата и докторанта. Предоставен е необходимият комплект материали от момента на зачисляването до решението на Катедрен съвет и ФС за отчисляване с право на защита. Етапите на докторантурата са спазени, няма промяна на първоначалната тема и научния ръководител. Изследването е одобрено от комисията по научна етика.

Приемам процедурата и цялата документация, като напълно отговарящи на чл.115(1) от процедурата за придобиване на ОНС „ Доктор” в МУ- Пловдив, Правилника на МУ за развитие на академичния състав и ЗНСЗ.

2.Кратки биографични данни и професионалният път на докторанта. Д-р Васко Гръкланов завършва висшето си образование по медицина в МУ Пловдив

през 2008г. От 2009г. до 2013г. е специализант, а през 2014г. придобива специалност клинична хематология. От 2016г. е зачислен като редовен докторант към I-ва катедра по вътрешни болести, секция по хематология при МУ-Пловдив (№ Р-534/14.03.2016г.). Отчислен е с право на официална защита с решение на ФС № 3 от 08.04.2020г. и заповед на Ректора на МУ-Пловдив № Р-640 от 10.04.2020г. Д-р Гръкланов има редица участия в национални и международни научни събития и обучителни семинари, посветени на различни теми в областта на хематологията. Член е на българското научно дружество по хематология. Водещ изследовател е по успешно приключил вътреуниверситетски проект, свързан с темата на дисертацията.

3. Актуалност на дисертационния труд Теоретичните познания за значението на Вит Д в норма и патология в последните десетилетия се обогатяват непрекъснато. Дефицитът /недостатъчността на витамин Д е добре познат клиничен феномен при заболявания на редица органи и метаболитни синдроми. На този фон проучванията за дефицита на Вит Д, който варира в неприемливо широк диапазон от 14% до 92% и неговото евентуално патогенетично значение при малигнените заболявания на кръвта и кръвотворните органи са оскъдни, изключително противоречиви и дори спекулативни. От друга страна в България до този момент липсват проучвания за нивото на витамин Д при пациенти с НХЛ, корелациите с стадията на заболяванията и показателите за активност на малигнения процес.

В този аспект приемам за темата на дисертационния труд на д-р Вяско Гръкланов за актуална и медико - социално значима за нашата страна.

4. Структура на дисертационния труд Представеният за рецензия труд е правилно структуриран и е написан на 167 стандартни страници, които включват: литературен обзор 40 стр., цел и задачи, дизайн и методология -9 стр. резултати - 70 стр., обсъждане, заключение и изводи - 16 стр. Библиографският списък съдържа общо 295 литературни източника. Трудът е онагледен с 12 таблици и 87 фигури

4.1 Литературен обзор и хипотезата на научното изследване Представеният литературен обзор по проблема е задълбочен и аналитично представен. Дисертантът подробно и последователно разглежда съвременните теоретични данни за епидемиологията на дефицитното вит Д състояние, неговия синтез, метаболизъм и механизма на въздействие върху редица клетъчно -

хомурални метаболитни процеси. В патогенетичен аспект хормоноподобният му ефект е тясно свързан с рецептора VDR. Последният се експресира не само в клетките, регулиращи калциено-фосфорния метаболизъм, но и в клетките на лимфопоезата. Установена е висока експресия при Ходжкиновия лимфом подтип с лимфоцитно преобладаване, DLCL, кожния Т-клетъчен лимфом и Т-клетъчна едрогранулирана лимфоцитна левкемия. Обратно експресията му е намалена при лимфома на Бъркит и липсва при ОЛЛ. Вит Д модулира апоптотични ефекти на трансформиращия растежен фактор $\beta 1$, като взаимодейства с TGF- β -SMAD1 сигнализацията, блокира транскрипционната експресия на важните за клетъчния цикъл - циклини D1, D2, D3 и E. Липсата на $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ сигнали води до аберантна ефекторна CD8 /Т-клетъчна диференциация и значително намаляване на репертоара от антиген-специфични CD8 Т-клетъчни ефекторни и В-мемори лимфоцити. Изложени са противоречивите резултати от немногото аналогични проучвания за нееднозначната патогенетична роля на вит.Д при горните заболявания и възможните ползи от включване му в терапевтичните режими. Това е и основния аргумент за разработката на дисертационния труд изложен във финала на обзора.

Приемам аналитичиян и информативен литературен обзор, както и теоретично обоснованата идея за формирането на научната хипотеза.

4.2. Цел и задачи. Дисертационният труд има ясно изведени цел и задачи, които обобщено преследват проучването на серумните нива на вит D при новодиагностицирани пациенти с хронични лимфопролиферативни и плазмоклетъчни заболявания, корелациите със стадия на заболяванията, показателите за активност, линиите на лечение.

4.3 Пациенти и методи. Използваната методология е еднотипна и при 103-мата пациентите с избраните три нозологични единици: изследване на нивата в сравнение със здрави контроли и преди всичко с подходящ междугрупов корелационен анализ с основни показатели, фази и стадии на заболяванията. Дефинирани са точно включващите и изключващите критерии. Условиата за изследване и самите методи, разработени и внедрени в университетската лаборатория, са описани съгласно изискванията, което им придава репрезентативност и възпроизводимост. Използваните статистически методи и софтуерен продукт са съвременни и подробно описани.

4.4. Резултати. Получените данни са представени в логична на поставените задачи последователност в табличен и информативен графичен дизайн. След всяка изпълнена отделна задача следва обобщение с ясно и точно дефинирани резултати. Професионално и коректно дисертантът документира разнопосочни резултати, които най-общо показват тежък дефицит на вит Д ($< 10 \text{ ng/ml}$), при мултиплен миелом, но без никаква корелация със стадия на болестта, миеломната костна болест, показателите за активност или терапевтичния отговор. Такава зависимост, обаче се установява при ХЛЛ, а при DBCL умереният дефицит корелира – само с рисковия профил и незадоволителния терапевтичен отговор.

Приемам раздел „Резултати“ с прецизно представените данни, обработени с адекватно подбрани статистически модели.

4.5. Обсъждане При подобно работа с важни маркери за избраните заболявания получените корелации показват разносочност, а при миеломната костна болест и изненадват. Тук дисертантът съвсем коректно и научно-издържано премахва някои спекулативни мнения за водещо патогенетичното значение на вит Д при лимфопролиферативните и плазмоклетъчни заболявания. Явно в механизма на онкогенезата вит Д със своя медиаторен ефект в клетъчните процеси в почти всички тъкани органи, не може да е основен патогенетичен фактор. Определено, обаче неговият дефицит и блокаж на рецепторния механизъм, модулира клиничната манифестация, рисковия профил и терапевтичния отговор при лимфопролиферативните и плазмоклетъчни неоплазии.

4.6. Изводи Изводите са ясно формулирани и отразяват получените резултати и дискусията по тях.

4.7. Приноси. Дисертационния труд има определено научен и научно-приложен характер с реални възможности за използване на резултатите в клиничната практика.

5. Лично участие на докторанта. Осъществяването на изследванията, оформянето на цялостния дизайн и статистическата обработка на данните от проучването е лична заслуга на докторанта.

6. Автореферат. Приемам предложени автореферат, като отговарящ на дисертационния труд с необходимата синтезирана информация.

7. Критични бележки и препоръки. Те са изключително структурно – технологични: пропедевтичните данни за биологията и метаболизма и особено за основната клинична манифестация на вит Д - рахита са излишно подробни.

8. Заключение Представеният дисертационен труд на д-р Васко Гръкланов е проучване с теоретичен принос и без аналог в родната литература. Дисертационният труд отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България и правилника на МУ – Пловдив за неговото приложение. На основание на гореизложеното давам своята положителна оценка за представения дисертационен труд и предлагам на уважаемото Научно жури да гласува положително за присъждане на образователната и научна степен “ Доктор” на Д-р Васко Гръкланов.

.....
Проф. д-р Стефан Емилов Горанов, дмн

15.08.2020 г /Пловдив