

РЕЦЕНЗИЯ

от

ПРОФ. Д-Р ДИМИТЪР ДИНКОВ МЛАДЕНОВ, ДМ, ДМН

Катедра по урология,
Медицински факултет,
Медицински университет, София

Клиника по урология
УМБАЛ „Александровска“, София

на
дисертационния труд на

Д-Р ДИМИТЪР ТОДОРОВ ДЕЛКОВ

асистент по урология
Катедра по урология и обща медицина
Медицински факултет,
Медицински университет, Пловдив

Клиника по урология
УМБАЛ „Свети Георги“, Пловдив

на тема:

“ОНКОМЕТАБОЛИТИ В УРИНАТА – НОВА ВЪЗМОЖНОСТ ЗА РАННО ОТКРИВАНЕ И ПРОГНОЗИРАНЕ НА КЛИНИЧНОТО ПРОТИЧАНЕ НА ДОКАЗАН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ”

за присъждане на образователната и научна степен

“ДОКТОР”

Карциномът на простатната жлеза е едно от най-честите онкологични заболявания в Европа и на второ място по смъртност в САЩ. Епидемиологичните проучвания у нас показват, че той е на първо място сред туморните заболявания при мъжа. Честотата му нараства рязко в края на осемдесетте години на миналия век, поради подобрената му съвременна диагностика. Днес той се диагностицира при все по-млади и клинично здрави мъже с локализирано заболяване, които се нуждаят от дефинитивно излекуване и високо качество на живот.

Заболяването продължава да бъде изключително актуално в медицински и социален аспект за съвременната урология, поради високата смъртност и ниска преживяемост на пациентите. В началото на 21-ви век все още са налице нерешени въпроси относно неговата ранна диагностика и ефективно консервативно и оперативно лечение. Ето защо усилията на редица автори са насочени в тази посока.

Днес проблемът за определяне показанията за биопсия, протоколите на нейното извършване и методите за лечение продължават да бъдат актуални. Първоначалното активно лечение на пациентите чрез хирургични методи или различни видове лъче- или хормонотерапия е свързани със сериозни странични ефекти, които влошават качеството на живот. Около 50% от лекуваните мъже, независимо от метода, получават рецидив, доказващ се с установими или покачващи се нива на ПСА.

През последните десетилетия се натрупа огромна информация относно методите за ранна диагностика на простатния карцином. Отбеляза се и сериозен напредък по отношение ефективния контрол на заболяването в напреднал стадий. Много автори предлагат различни методи и подходи в тази насока с оглед максимално запазване качеството на живот на пациента без риск за ефекта от провежданото лечение.

Ето защо и днес е налице голяма необходимост от нови подходи, които да подобрят ранната диагностика на карцинома на простатата. Бързото развитие на съвременните биотехнологии позволява откриването на нови диагностично потенциални биомаркери. През последното десетилетие се правят успешни опити за дефиниране и въвеждане на метаболомни аминокиселинни биомаркери за простатен крацином.

В този смисъл усилията на д-р Д. Делков да проучи тези проблеми са естествени и актуални за урологичната практика. Те заслужават позитивна оценка. Неговият дългогодишен интерес към темата и задълбочени научни дирения по проблема са неоспорим факт. До този момент по конкретната тема все още има бели петна и липсват обобщени проучвания в нашата научна литература. Ето защо настоящето изследване има съществен научно-практически характер.

Представеният дисертационен труд е написан на 107 стандартни машинописни страници. В него са включени 17 таблици и 29 фигури, разположени последователно в текста. Трудът има справка за приносите. Библиографията включва 154 заглавия, от които 22 на кирилица. Тя е подбрана според темата на дисертационния труд. Той е написан на ясен и професионален език.

Разпределението на материала по глави е както следва:

1. Въведение - 3 стр.
2. Литературен обзор – 32 стр.
3. Цел и задачи – 1 стр.
4. Материал и метод – 6 стр.
5. Резултати и обсъждане - 33 стр.
6. Изводи - 3 стр.
7. Научни приноси – 1 стр.
8. Библиография - 15 стр.

Литературният обзор е задълбочен и подробен. Той е съставен от 6 основни подглави и заключение.

В първите три подглави д-р Д. Делков прави кратък преглед на епидемиологичните данни за разпространението на простатния карцином. Той подробно и задълбочено проучва честотата, заболяемостта и смъртността от заболяването, което е на второ място след белодробния карцином като изпреварва колоректалния карцином и рака на стомаха. Авторът отдава

необходимото внимание и на българския принос в тази насока, което му прави чест. В този смисъл описаните данни имат значение за избора на адекватни методи за ранна диагностика на заболяването.

В следващата четвърта подглава дисертантът разглежда детайлно рисковите фактори за развитие на простатен карцином. Според редица автори все още съществуват дискутабилни въпроси относно факторите, които стимулират появата на заболяването. От друга страна зависимостта му от възраст, етническа принадлежност и наследственост е добре известна. Той се среща по-често при мъже над 50 години, като след тази възраст заболеваемостта и смъртността значително се повишават. Известни са и множество епидемиологични доказателства за наличието на фамилни и генетични фактори, които участват в генезата на простатния карцином. Научни изследвания показват, че високият прием на мазнини, месо и млечни продукти и високият BMI са предпоставка за повишаване на риска от развитие на заболяването.

От друга страна задълбочени проучвания доказват, че андрогените играят важна роля за растежа на простатните клетки. Сексуално-трансмисивните инфекции водят до пролиферативна възпалителна атрофия, която е предпоставка за развитие на ПИН. Тютюнопушенето и експозицията на кадмий са също рискови фактори за простатен карцином.

В цялата пета подглава д-р Д. Делков прави задълбочен и подробен анализ на диагностичните и прогностични показатели за карцином на простатата. Те включват изследване на ПСА, ректално туширане, трансректално ултразвуково изследване, биопсия на простатата, КАТ, ЯМР и костна сцинтиграфия. Той последователно обсъжда мнението на различни автори относно стадирането на онкологичните заболявания и хистологичния им грейдинг. Дисертантът проучва и реалните възможности за скрийнинг и ранна диагностика на простатния карцином.

В шеста подглави той проучва новите тенденции в развитието на туморните маркери при карцином на простатата. Той обръща специално внимание на простатно карциномния антиген PCA3 (differential display code 3-DD3). Добре известно е, че раковите клетки предизвикват сериозни метаболитни промени, свързани с развитието и напредването на заболяването. Разгледани са структурата и метаболизма на различни продукти като саркозин (N-метилглицин), α -аланин, β -аланин, кинуренин, кинуренинова киселина, етаноламин, изолевцин и др.

Последната седма подглава е заключение на литературния обзор. В него д-р Д. Делков обобщава причините за повишения интерес към бъдещи анализи за откриване на други панели от метаболити, за да се създаде най-добрият модел за ранна диагностика и прогнозата за изхода от заболяването.

В литературния обзор дисертантът подчертава най-важните моменти от разглежданите проблеми и нерешени въпроси. Обзорът е подкрепен с голям брой български и чужди литературни източници.

Целта на настоящето проучване е да се оцени диагностичната и прогностична стойност на група от онкометаболити, отделени в урината при пациенти с доказан простатен карцином. Дисертантът я формулира точно и тя отговаря на заглавието на проучването.

За постигане на набелязаната цел д-р Д. Делков си поставя **4 задачи**, които са ясно формулирани, разбираеми и постижими. Те напълно отговарят на натрупания му опит по проблема.

В глава **“Материал и методи”** са анализирани и оценени (аналитично, проспективно епидемиологично) 153 мъже. Всички пациенти са хоспитализирани в Клиниката по урология, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД, Пловдив за периода между 01.2019–06.2020 г. Чрез включващи и изключващи критерии те са разделени в две групи: пациенти с доказан простатен карцином (n=101) и контролна група мъже без придружаващи хронични заболявания и патология на простатната жлеза (n=52).

За разработване на проучването и изпълнение на целите и задачите авторът използва анамнестични, клинични, лабораторни, образни и статистически методи. Източниците на информация включват изготвен от автора фиш за събиране на статистическа информация в съответствие с конкретните задачи на дисертационния труд. При всички пациенти е събирана първа сутрешна урина, която се подлага на анализ за съдържание на посочените метаболити.

Използваните статистическите методи са различни. Данните са анализирани с описателна статистика, Kolmogorov-Smirnov тест, непараметричен тест-Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis тест и Dunn's post hoc тест, мултивариабилен ROC анализ и логистичен регресионен анализ (Hosmer-Lemeshow тест). За оценка на статистическата значимост е прието ниво от 5% ($P < 0.05$).

Получените данни са от достатъчен брой пациенти. Използваната информация е гаранция за научен подход към проблема.

В глава **“Резултати и обсъждане”** поставените задачи се решават последователно. Авторът провежда различни метаболомни анализи, които класифицира като нецелев, полу-целев и целеви. Проучването на метаболити, образувани в раковите клетки е интересна стратегия за ранно откриване и проследяване на простатния карцином. В настоящата работа той извършва целеви анализ на осем съединения. Това са саркозин, аланин, β -аланин, ГАМК, кинурунин, изолеуцин и левцин. Досега само саркозина е изследван по-задълбочено като потенциален биомаркер при заболяването на простатата.

В своите проучвания д-р Д. Делков използва урината като субстрат за изследване, поради лесния и неинвазивен начин на нейното събиране. Той определя последователно концентрациите на онкометаболитите в нея чрез метаболомни хроматографски анализи.

Авторът извършва подробен и задълбочен сравнителен анализ на отделните онкометаболити в урината на пациенти с простатен карцином и контролна група. Резултатите му показват статистически значими различия в стойностите на етаноламин, β -аланин, саркозин, кинурунин и изолеуцин при карцином на простатата. Той намира статистически значими разлики в техните уринни концентрации при болни пациенти и контролната група. Това му дава основание да предположи, че определянето на тяхното може да помогне за диагностициране на заболялите пациенти.

Такова различие на се наблюдава при аланин, ГАМК и левцин.

Дисертантът отделя специално внимание на саркозин, който е добре познат като N-метилглицин. Той е междинен продукт на обмяната на аминокиселината глицин, синтезиран от метил-азот-метилтрансферазата. Окончателните му резултати потвърждават значителната разлика в концентрацията на саркозина в урина, взета от двете групи пациенти

По същия начин той изследван и метаболита етаноламин. Според автора неговата повишена концентрация може да бъде свързана с екстремна клетъчна пролиферация на туморни клетки и агресивност на тумора.

Изомерите на саркозин са α -Аланин и β -аланин. При тях резултатите показват, че са необходими допълнителни изследвания, за да се изясни ролята им в патологията на простатния карцином.

Д-р Д. Делков отделя необходимото внимание и на метаболитите от кинурениновия път, при които редица автори са установили повишени концентрации при карцином на простатата. Това съвпада с неговите резултати, които показват сигнификантно нарастване на кинурениновите стойности в сравнение с контролната група. При изолевцин резултатите са точно обратните – стойностите намаляват при данни за злокачествено заболяване.

Дисертантът прави задълбочен сравнителен анализ на концентрациите на метаболитите при пациенти с Gleason Score под и над 6, който не показва статистически значими различия. От друга страна в неговите резултати гама-аминомаслената киселина е с високи стойности в урината от пациенти с карцином на простатата. Според него по-високата ѝ концентрация при тези пациенти може да служи като показание за започване на по-агресивна терапия от самото начало на диагностициране на заболяването.

Той извършва сравнителен анализ на различните онкометаболити в урината на пациенти в различните възрастови групи. Тук дисертантът установява статистически значими разлики между повече от тях. Според него най-вероятно това се дължи на възрастовите особености в техния метаболизъм.

Резултатите на д-р Д. Делков показват, че пациенти с по-високо диференцирани тумори имат и по-високи нива на етаноламин. Установената статистически значима разлика може да бъде допълнителен биомаркер при диагностиката, лечението и прогнозата за протичането на простатния карцином.

И не на последно място той изследва корелационните зависимости между изследваните метаболити и ПСА. Неговите резултати не показват корелация между нивото на ПСА и изследваните метаболити. Според него повишените стойности на ПСА не влияят на метаболитните процеси.

Обсъждането на резултатите е направено целенасочено, научно обосновано и с усилия за обективност. То повтаря хронологичния ред на литературния обзор и поставените цел, задачи и резултати. Определено дисертантът непрекъснато се стреми да намери решение на дискутираните въпроси. Навсякъде той изразява личното си мнение като в повечето случаи то съвпада с това на водещите специалисти.

Проучванията му в дисертационния труд имат доказано значим научно-практически и приложен характер. Дисертантът има 3 публикации и 3 участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд и 1 научен проект.

Изводите са 7 на брой. Те представляват научно и обективно обобщение на получените резултати и са отлично доказателство за положените от д-р Д. Делков усилия.

В края на дисертационния труд са представени **7 научни приноси – 5 с оригинален и 2 с потвърдителен характер**. Те са резултат от задълбочените усилията на автора и имат висока стойност за ранната диагностика, проследяване и прогноза на простатния карцином.

Според мен по-съществените от тях са следните:

1. За първи път у нас са представени данни за диагностичната надеждност на осем онкометаболита в урината при пациенти с доказан простатен карцином.
2. Дефинирана и доказана е диагностичната и прогностична стойност на осем онкометаболита в урината при пациенти с доказан простатен карцином и възможността за

тяхното използване в клиничната практика във връзка с диагностиката, клиничното протичане и изхода от заболяването.

3. По безспорен начин е доказана силна корелационна връзка на селектираните онкометаболити в урината при пациенти с доказан простатен карцином според груповото разпределение на изследваната група пациенти според ISUP grade и общия ПСА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Д-р Димитър Делков е роден на 28.08.1979 г. Завършва медицина в Медицински университет, Пловдив през 2005 г. През периода 2005–2013 г. работи като лекар в ДКЦ „Неотложна помощ“, МБАЛ „Ескулап“, Пазарджик. През този период специализира урология към Катедрата по урология, Медицински факултет, Медицински университет, Пловдив. През 2013 г. той полага успешно изпит за специалност по урология. От 2013 г. и досега работи като лекар-уролог в Клиниката по урология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД, Пловдив. През 2017 г. е избран за редовен асистент по урология към Катедра по урология и обща медицина, Медицински университет, Пловдив.

През 2018 г. със Заповед на Ректора № Р-1567/05.07.2018 г. Д-р Д. Делков е зачислен за срок от 3 години за докторант на самостоятелна форма на обучение в Катедра по урология и обща медицина, Медицински факултет, Медицински университет, Пловдив. Съгласно Заповед на Ректора № Р-237/15.02.2022 г. той е отчислен с право на защита до 1 година. Всички изисквания по процедурата са спазени.

Д-р Д. Делков има диагностична, лечебна, хирургична и учебна натовареност. Той има задълбочени научни интереси. Владее писмено и говоримо английски и руски език и има компютърна грамотност.

В заключение представения дисертационен труд на д-р Д. Делков е на актуална и дисертабилна за урологичната практика тема. Това е съвременно и актуално научно проучване относно ранната диагностика, проследяване и прогноза на простатния карцином.

Броят на проучените пациенти е достатъчен за получаване на научно-обосновани и статистически достоверни резултати и изводи. Използвания комплексен подход при тяхната интерпретация е реална гаранция за сериозните приноси на проучването.

Познавам д-р Д. Делков лично. Той е завършен специалист уролог. Натрупаният голям практически опит, обективната статистическа обработка на резултатите и задълбоченото им интерпретиране определят високо положителната ми оценка за представения дисертационен труд.

Всичко това ми дава морално основание да препоръчам на членовете на почитаемото научно жури да гласуват положително и присъдят на д-р Димитър Тодоров Делков образователната и научна степен “доктор”.

29.04.2022

София

Рецензент:

(Проф. Д-р Д. Младенов, дм, дмн)

Заличено на основание
Чл.5 §1, б. “В” Регламент (ЕС)2016/679