

СТАНОВИЩЕ

от проф. Марияна Димитрова Аргирова, дхн

Катедра „Химични науки“, Фармацевтичен факултет, МУ - Пловдив

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“

професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма по урология

Автор: д-р Димитър Тодоров Делков

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: „Урология и обща медицина“, Медицински факултет на МУ – Пловдив

Тема: „Онкометаболити в урината – нова възможност за ранно откриване и прогнозиране на клиничното протичане на доказан простатен карцином“

Научни ръководители: проф. д-р Иван Дечев, дм
доц. Йорданка Узунова, дб

1. Общо представяне на процедурата

Представеният ми комплект материали на електронен носител е в съответствие с чл. 70 (1) от Раздел I. Придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ и научна степен „Доктор на науките“ в МУ-Пловдив на Правилника за академично развитие в МУ-Пловдив (2021).

Докторантът е приложил 3 публикации.

2. Актуалност на тематиката

Темата на дисертационния труд е интригуваща със своя мултидисциплинарен подход към простатния карцином. От една страна тук са класическите методи за диагностика на това заболяване, които докторантът очевидно познава много добре, съдейки от детайлното и критично описание на тези методи с тяхната надеждност, приложимост за избора на лечение на карцинома, ограниченията и недостатъците на тези методи. От друга страна дисертационният труд си поставя амбициозна задача да приложи съвременната метаболомика за ранно откриване и прогнозиране на това злокачествено заболяване. Амбициозността произтича главно от обстоятелството, че метаболомиката е сравнително млада наука, изисква сериозни познания върху биохимията и патобиохимията на процесите, протичащи в човешкия организъм, тъй като туморните клетки освен генетични и хистологични разлики проявяват и дълбоки биохимични разлики в сравнение с нормалните клетки. Тъй като метаболомиката изисква използване на съвременни високочувствителни методи за количествено определяне на метаболити (много често техните нива в изследваните матрици са от порядъка pg/L), работещите в тази област трябва да познават в известна степен и използвания аналитичен инструментариум, за да могат да оценят надеждността и достоверността на получените резултати.

3. Познаване на проблема

Дисертацията въвежда в проблема чрез литературен обзор от 34 страници. Очевидно докторантът познава добре епидемиологията, диагностиката, новите, все още в процес на утвърждаване биомаркери и техния биохимичен произход, съдейки по прегледа на литературата, който е написан на строго научен език, без излишни подробности и в същото време разбираем за широк кръг специалисти. Обзорът завършва със заключение, което очертава спорните и неизяснени страни в използването на онкометаболити в урината за прогнозирането на клинично доказан простатен карцином.

Дисертацията цитира 153 литературни източници, като близо 70% от тях са статии, публикувани след 2000 година, а 41 от съобщенията (27%) са публикувани през последните 10 години. Намирам за твърде положителен факта, че докторантът стъпва върху постиженията на плеяда български изследователи, работили по проблемите на простатния карцином, и над 16% от цитираните източници са на автори от българската урологична школа.

4. Методика на изследването

Целта на дисертационния труд и задачите за нейното постигане са формулирани коректно и реалистично с оглед използваните методи и настоящото познание на проблема. Секцията „Материали и методи“ подробно описва избраните групи пациенти, критериите за включване и изключване, протокола на изследването, клиничните и лабораторни методи на проучването. Като химик искам да дам много висока оценка на използвания хроматографски метод, който е разработен така, че в рамките на по-малко от 25 минути позволява изключително добро разделяне и количествено определяне на търсените целеви общо 9 съединения в една такава сложна матрица, каквата е урината. Използването на калибрационни прави с 8 точки, както и влагането на вътрешен стандарт, който в значителна степен елиминира влиянието на матрицата, прави получените резултати много достоверни и надеждни за по-нататъшната им интерпретация. Концентрациите на всички метаболити са нормализирани спрямо нивата на креатинин.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Отделните части на дисертационния труд са добре балансирани като обем; получените аналитични и статистически резултати са представени в 17 таблици и 29 фигури. Докторантът показва добро познаване на статистическите методи за обработка на получената информация. За постигане на поставената цел на дисертационния труд той прилага редица адекватни методи – U-теста на Mann-Whitney, съпоставяне на нормализираните стойности на метаболитите със стойностите на простат-специфичния антиген (PSA) и хистологичната находка (т.н. Gleason score), и др. За оценка на диагностичния и предиктивен потенциал на биомаркерите, показали статистически различни нива в двете изследвани групи, са построени кривите на работна характеристика на всеки показател (ROC curves), както и такива на комбинации (панели) от маркери. Оценена е значимостта на разликите в концентрациите на отделните метаболити в 6 възрастови подгрупи от пациенти с доказан простатен карцином, както и на подгрупи, разделени на базата на стадиране, използвано от Международното общество за урологична патология (ISUP). В търсене на връзка между стойностите на PSA и анализирания метаболити са изчислени съответните корелационни коефициенти. Смисълът от тези статистически анализи е добре обоснован от докторанта.

Направените от докторанта изводи следват и дават отговор на поставените цел и задачи на дисертационния труд. Съгласна съм и с формулираните приноси и особено с факта, че това е първото по рода си подобно мултифасетно изследване, проведено в България.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Резултатите от дисертационния труд са публикувани в 3 научни статии, като една от тях е в българско научно издание, а останалите две в международни списания. Една от статиите е приета за публикуване в списание с импакт-фактор 0.973 по базата данни Web of Science. Докторантът е първи, водещ автор във всички статии. По този начин дисертационният труд покрива специфичните наукометричните изисквания за получаване на образователната и научна степен „Доктор”, заложи в Правилника за академично развитие в МУ – Пловдив (2021). Резултатите са били представени пред научната общност чрез участие в три национални научни форуми, което е дало възможност те да бъдат критично оценени от тесни специалисти в областта.

Дисертационният труд е оформен много добре графично, написан е на ясен научен език и нямам критични бележки като цяло. Почти всички мои предложения, направени по време на предварителното обсъждане от разширен катедрен съвет, са били взети предвид от докторанта и мисля, че това е подобрило качеството на дисертацията.

7. Автореферат

Макар и съкратен вариант на дисертацията, представеният автореферат отразява основните резултати на дисертационния труд, тяхното обсъждане, изводите и приносите, както и научните публикации и участията в научни форуми.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за академично развитие в МУ – Пловдив. Разработването на дисертацията е позволило на докторанта да овладее нови методи и да навлезе в сферата на експерименталната медицина. Публикациите върху дисертационния труд показват добро научно ниво на получените резултати и тяхното обсъждане. В този смисъл докторантурата е изпълнила своята мисия както в образователния, така и в научния си аспект.

Всичко това ми дава основание да дам положителна оценка на разработения дисертационен труд и смятам за основателно да предложа на уважаемото научно жури д-р **Димитър Тодоров Делков** да придобие образователната и научна степен „Доктор” в научна област 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление: 7.1. Медицина по докторска програма „Урология”.

Заличено на основание
Чл.5 §1, б. "в" Регламент (ЕС) 2016/679

2 май 2022 г.

Изготвил становището:

(проф. Марияна Аргирова, дхн)