

# РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Здравко Асенов Каменов, дмн,  
Ръководител катедра "Вътрешни болести"  
Медицински университет – София

На дисертационния труд на д-р Аспарух Георгиев Николов,  
лекар – асистент в Клиника по Вътрешни болести,  
Катедра по Пропедевтика на вътрешните болести,  
Медицински Университет – Плевен  
на тема:

**„КЛИНИКО-ИМУНОЛОГИЧНА ВРЪЗКА МЕЖДУ ПРОМЕНИТЕ В  
ОБМЯНАТА НА ЕЛАСТИН И КОЛАГЕН ТИП IV И СЪДОВИТЕ  
УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ БОЛНИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 И  
АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ БЕЗ ОРГАНИ УСЛОЖНЕНИЯ”**

Научен ръководител: Доц. Иван Цинликов, дм

## **АКТУАЛНОСТ НА ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:**

Захарният диабет тип 2 (ЗД2) е едно от най-значимите социални заболявания, което засяга според последните данни почти всеки десети възрастен българин. Честотата на Артериалната хипертония (АХ) е още по-висока. През последните години темата за ЗД2 и сърдечно-съдовите му усложнения доби особна актуалност и все повече интердисциплинарни екипи работят в тази област. От тази гледна точка **предложеният за рецензия дисертационен труд е в най-висока степен актуален и ориентиран към социално-значима патология.**

При хората с диабет морбидитетът и морталитетът са свързани главно с наличието на късни усложнения. Базалните мембрани са главен фокус на научен интерес поради тяхната роля в развитието на различни заболявания. Захарният диабет е едно от тях поради задебеляването на капилярните мембрани, водещо до диабетна микроангиопатия. Артериалната хипертония е свързана с намаление на съдовата еластичност, увеличена съдова ригидност и абнормално повишение на отношението колаген/еластин. Това води до променено съдово съдържание на протеините еластин и колаген тип IV. Предвид тежестта на усложненията предизвикани от увреждането на съдовете при болните със ЗД2 и артериална хипертония са необходими по-детайлни проучвания върху обмяната на еластина и колаген тип IV.

Въпреки, че акцентът в дисертационната разработка пада върху лабораторна методология, работата има потенциални практически ползи в редица аспекти, например:

1. Известно е правилото, че при добър гликемичен контрол диабетните усложнения се отсрочват, а тяхната прогресия се забавя. Въпреки това в практиката се наблюдават нередки изключения, когато въпреки добрия контрол се развиват усложнения и обратно – при доказано хронично незадоволително лечение усложненията се забавят. Те са трудно-обясними и всяка информация или предсказващи показатели за това кое е „слабото място” на конкретния пациент биха били полезни.
2. Диабетните усложнения протичат изначално безсимптомно. Идентифицирането на маркери за ранна увреда и въвеждането им в практиката би допринесло за фокусиране на профилактичните и терапевтични мерки в тъканите, органите и системите, където ще се разгърнат компликациите.

Дисертационният труд съдържа 142 страници, разпределени както следва: въведение - 2 стр., литературен обзор - 55 стр., цел и задачи - 1, материал и методи - 18, резултати - 21, обсъждане - 15, изводи - 1, приноси - 2. Научния труд е онагледен с 21 фигури и 15 таблици. Библиографската справка се състои от 188 заглавия, от които 13 на кирилица.

**ЛИТЕРАТУРНИЯТ ОБЗОР** е съвременен, написан на правилен литературен език, представени са работите на водещи колективи, очертани са противоречията, посочена е необходимостта от по-нататъшни разработки. В детайли са разгледани промените в обмяната на основните протеини на екстрацелуларния матрикс (ЕЦМ) - еластин и колаген тип IV както в норма, така и при патология. Акцентите в изложението са поставени върху ЗД2, същността на хроничните усложнения на това заболяване, АХ при диабетици и промените в обмяната на съединителнотъканните протеини еластин и колаген тип IV свързани с развитието на съдови лезии и късните продукти на неензимното гликиране (Advanced glycation end products - AGEs) и AGEs обмяната при заболявания засягащи ЕЦМ. В края на обзора са резюмирани областите на недостатъчна информация, които са мотивирали дисертанта за провеждан на научните му изследвания.

**ЦЕЛ И ЗАДАЧИ:** На базата на направения в литературния обзор анализ авторът формулира целта на дисертационния труд: да се проследят възможностите за преценка на съдовите увреждания чрез установяване на вероятната корелация между серумните нива на матриксните протеини (еластин и колаген тип IV) и наличието на микроангиопатия при пациенти със ЗД2 и АХ без органични усложнения. За изпълнението на тази цел са поставени 7 задачи.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:** Имунологичните проучвания са проведени с помощта на един от най-широко използваните в имунологичната практика методи: ELISA. Критериите за включване и изключване в проучването са ясни и точно описани. Използваните в работата клинични и параклинични методи отговарят на съвременните стандарти и критерии за добра клинична практика.

**РЕЗУЛТАТИТЕ** са представени са в шест раздела.

**1. В първия раздел** са представени резултатите от определянето на серумните ЕДП (еластинови деградационни пептиди) и КIVДП (колагенови тип IV деградационни пептиди) при пациенти със ЗД2 и АХ. Серумните нива на ЕДП и КIVДП са по-ниски спрямо контролната група, като тези разлики не са значими.

**2. Във втория раздел** са представени данните от оценката на нивата на серумните анти-еластинови антитела (IgG, IgM, IgA) при диабетици тип 2 с неусложнена АХ. Серумните АЕAbs IgA антитела при пациенти със ЗД тип 2 и АХ са статистически значимо по-високи в сравнение с контролната група. Пациентите, които имат данни за увреждания на малките кръвоносни съдове (Група 1) показват сигнификантно по-високи стойности на АЕAbs IgA спрямо тези без усложнения и спрямо контролите. Субектите без съдови усложнения имат също значимо по-високи нива на АЕAbs IgA спрямо контролите. Най-високите стойности на АЕAbs IgA се откриват при пациентите със съдови поражения. АЕAbs IgA антитела корелират с инсулиновата доза, систоличното артериално налягане, HbA1c и ВМІ.

Поради установената силна корелация между нивата на серумни АЕAbs IgA и стойностите на систоличното артериално налягане всичките пациенти (n=93) са разделени на две подгрупи в зависимост от контрола на АН: на такива с незадоволителен (n=61) и задоволителен (n=32) контрол според препоръките на Европейското дружество по хипертония за прицелни стойности на АН при диабетици. Стойностите на АЕAbs IgA антитела са статистически значимо повишени при диабетиците с незадоволителен контрол на АН ( $\geq 140/90$ ) спрямо тези със задоволителен контрол (130-139/80-85).

**3. В третия раздел** са представени резултатите от метода за определяне на несвързаните в имунни комплекси (свободни) IgG анти-еластинови антитела. Несвързаните АЕAbs IgG при пациенти със ЗД тип 2 и АХ са статистически значимо по-високи в сравнение с контролите. Група 1 показва сигнификантно завишение на несвързани АЕAbs IgG спрямо здрави индивиди. Група 2 също показва завишение на серумни несвързани АЕAbs IgG спрямо контролната група. Най-високи стойности на изследваните антитела показват пациентите със съдови увреждания. Не се установяват разлики между Група 1 и Група 2. Несвързаните еластинови



антитела корелират с нивата на HbA1c, продължителността на диабета, систоличното артериално налягане, общият холестерол, триглицеридите.

**4. В четвъртия раздел** е оценена корелационната връзка между Анти-KIV IgG антитела и развитието на диабетна ретинопатия. Установяват се статистически достоверно по-високи стойности на Анти-KIV IgG при пациенти със ЗД2 и АХ спрямо здрави контроли. Пациентите с васкуларна увреда показват сигнификантно по-високи стойности на Анти-KIV IgG в сравнение с групата без съдови увреди и в сравнение със здравите контроли. Най-високи стойности на Анти-KIV IgG се установяват при пациентите със съдови поражения. Серумните Анти-KIV IgG корелират с продължителността на диабета, ретинопатията и ВМІ, систоличното артериално налягане, общият холестерол, триглицеридите.

Поради установената силна корелация между нивата на серумни Анти-KIV IgG и наличието на ретинопатия, пациентите от Група 1- индивиди със съдови усложнения (n=67) са разделени на две подгрупи в зависимост от наличието на ретинопатия (n=20) и без ретинопатия (n=47) според Международната клинична класификация за оценка на Диабетната ретинопатия (ICDRCS) в зависимост от наличието или отсъствието на абнормални нови съдове. Стойностите на Анти-KIV IgG антитела са статистически значимо повишени при диабетниците с ретинопатия спрямо тези без ретинопатия.

**5. В петия раздел** са анализирани данните от проучването върху анти-AGEs антителата. Стойностите на анти-AGEs антителата при пациенти със ЗД2 и АХ са достоверно повишени спрямо контролната група. Група 1 показва сигнификантно по-високи стойности на анти-AGEs спрямо здравите индивиди. Стойностите на анти-AGEs антителата са по-високи при пациентите със съдови увреждания, в сравнение с тези на индивидите без васкуларни поражения (Група 2). Антителата срещу AGEs корелират със систоличното артериално налягане, ВМІ, общия холестерол. В проучването е установен по-голям процент на позитивни пациенти за анти-AGEs антитела в групата със съдови усложнения спрямо тези без усложнения.

**6. В шестия раздел** е разгледана възможността серумните нива на AGE-ЕДП (гликиран еластин) да бъдат използвани като маркер за отлагането на крайни продукти на гликирането в серума на пациенти със ЗД2 и АХ. Установени са статистически значимо по-високи стойности на серумни AGE-ЕДП при пациенти със ЗД2 и АХ в сравнение с контролната група. Група 1 показва сигнификантно повишение на серумни AGE-ЕДП спрямо контролните лица. Пациентите от Група 2 са със значимо по-високи стойности на AGE-ЕДП спрямо контролните лица. Най-високи стойности на гликиран еластин се откриват при пациентите със съдови увреждания. Серумните AGE-ЕДП корелират с инсулиновата доза, систоличното артериално налягане, ВМІ и наличието на ретинопатия.

**ОБСЪЖДАНЕТО** на резултатите е обективно и коректно. Там те са сравнени с данните на голям брой български и международни проучвания по проблема относно ролята на съдовите протеини еластин и колаген тип IV в процеса на съдовото ремоделиране, развитие и прогресия на микросъдовите увреждания. Дискусията е разпределена в 6 раздела.

**ИЗВОДИТЕ** са формулирани съответно на получените резултати:

1. Пациентите с микроангиопатия показват най-високи нива на анти-еластинови IgA в сравнение с тези на останалите групи. Намерена е и връзка между промените в серумните нива на АЕAbs IgA и контрола на артериалната хипертония.
2. Несвързаните IgG АЕAbs се асоциират както с развитието на съдови усложнения, така и с ускорената акумулация на липиди в артериите. Несвързаните IgG АЕAb серумни нива корелират с триглицеридите, холестерола и повишеното артериално налягане.
3. Пациентите от групата със съдови усложнения показват статистически значими по-високи нива на AGE-ЕДП (гликиран еластин), отколкото тези на контролната група. AGE-ЕДП имат отношение в развитието на микроваскуларни увреждания.
4. Серумите нива на анти-KIV IgG могат да се използват като маркер за диагнозата и прогнозата на диабетна ретинопатия.
5. Пациентите с микроангиопатия имат повишени нива на имунни анти-AGEs антитела, сравнени с останалите групи. Проучването показва, че изследването на анти-AGEs антителата могат да направят възможно диагностицирането и прогнозирането на тежестта на късните усложнения на диабета.

**ПРИНОСИТЕ** са разделени на такива с оригинален и такива с потвърдителен характер:

**Приноси с оригинален характер:**

1. За първи път в България са проучени анти-еластинови антитела (IgG, IgM, IgA) при диабетици тип 2 артериална хипертония без органични усложнения. Повишените нива на IgA анти-еластинови антитела показват интензивно еластиново разграждане и са свързани както с процеса на развитие на диабетна микроангиопатия, така и с контрола на артериалното налягане,
2. За първи път в България е използван метод за определяне нивата на несвързаните IgG АЕAb в серум на пациенти със ЗД тип 2 и АХ без органични усложнения.
3. За първи път е разработен метод за определяне на серумните нива на AGE-ЕДП в серума на диабетици втори тип с артериална хипертония без органични усложнения.

4. Повишените нива на несвързани IgG AEAbs са свързани с развитието на съдови усложнения. Несвързаните IgG AEAbs могат да бъдат използвани като индикатор за диагноза и прогноза на микроваскуларните компликации при диабетици с артериална хипертония без органични усложнения.
5. Измерването на AGE-ЕДП могат да бъдат полезни за мониториране на развитието и лечението на диабетните съдови увреждания,
6. Определени са Анти-KIV антитела (IgM, IgA и IgG) при диабетици с артериална хипертония. Анти-KIV IgG са свързани с развитието на диабетна ретинопатия.

**Приноси с потвърдителен характер:** (1) Изследването на нивата и вероятно динамиката на анти-AGEs антителата могат да направят възможно диагностицирането и прогнозирането на тежестта на късните усложнения, (2) Имунната система взема участие във физиологичната и патологичната обмяна на съдовите протеини еластин и колаген тип IV.

**По темата на дисертацията** Д-р Николов има публикувани 3 статии в чуждестранни списания, от които 1 с импакт фактор, 4 статии в български списания, 3 участия в международни и 4 в национални научни конгреси и 1 участие в проект на Медицински Университет – Плевен.

**В ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** В дисертационния труд на д-р Николов са разработени актуални интердисциплинарни проблеми в областта на кардиологията и ендокринологията, има приноси с фундаментален и с приложен характер. Получените резултати показват, че измерваните маркери на еластиновата и колагеновата тип IV обмяна могат да бъдат полезни както при проследяването на развитието на съдовите увреди, така и за терапевтичната интервенция. Работата на д-р Николов насочва към това, че биологичните показатели на метаболизма на матриксните протеини - еластин и колаген тип IV могат да бъдат използвани, за да разяснят нарушенията в структурата и функцията на съдовата стена, отговорни в последствие за нейното ремоделиране, дисфункция, акцелериране на атеросклерозата и развитие на микросъдовите усложнения при пациентите със ЗД2 и артериална хипертония.

**Всичко това ми дава основание да дам положителна оценка на дисертационния труд и да препоръчам на уважаемото Научно жури да присъди научно-образователната степен „Доктор по медицина” на д-р Аспарух Георгиев Николов по научна специалност „Кардиология”, шифър 03.01.47 в област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт в професионално направление: 7.1. Медицина**

4.4.2014 г.

Проф. З.Каменов