

СТАНОВИЩЕ

От Доц. д-р, Иван Цинликов дм
Ръководител катедра "Пропедевтика на вътрешните болести"
Медицински Университет –Плевен

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 ПРОМЕНЕТЕ В ОБМЯНАТА НА ЕЛАСТИН И КОЛАГЕН ТИП IV И СЪДОВИТЕ УВРЕЖДЕНИЯ ПРИ БОЛНИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 И АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ БЕЗ ОРГАНИ УВРЕЖДЕНИЯ”

Съдбата на болните от захарен диабет зависи най-вече от тежестта и еволюцията на съдовите усложнения. Захарният диабет е водеща причина за слепота (70-85% от болните имат диабетна ретинопатия), хронична бъбречна недостатъчност (40% имат диабетна нефропатия), 50% имат диабетна невропатия, а ампутациите на долните крайници са 20-40 пъти повече от лицата без диабет. Тези усложнения определят клиничната картина, терапевтичните възможности и прогнозата при болните от захарен диабет. Артериалната хипертония се среща приблизително два пъти по-често при пациентите със захарен диабет в сравнение с популацията без диабет. Това подкрепя доказателството, че хипертонията свързана с диабет представлява рисков фактор за увреждане както на големите, така и на малките съдове. Застъпването на артериалната хипертония със захарен диабет значително повишава риска за исхемична цереброваскуларна болест, ретинопатия и ренална дисфункция. Предвид тежестта на усложненията предизвикани от увреждането на съдовете при пациентите със захарен диабет тип 2 и артериална хипертония са необходими по-детайлни проучвания върху обмяната на съдовите протеинни еластин и колаген тип IV при тази високорискова група пациенти.

Дисертационния труд съдържа 141 страници, разпределени както следва: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, изводи, приноси, публикации, книгопис. Научния труд е онагледен с 21 фигури и 16 таблици.

Библиографската справка е от 188 заглавия, от които 13 на кирилица. Авторът много добре е запознат с литературата по изследвания проблем, и е открил недостатъчно проучените му аспекти.

В настоящият си вид рецензията на дисертационен труд е с обем от 141 стр. Състои се от 8 дяла, озаглавени по следния начин:

- Въведение-2 стр
- Литературен обзор- 55 стр.
- Цел и задачи- 1стр.
- Методология на проучването – 17 стр.
- Резултати от проучването-22 стр.
- Обсъждане – 15 стр.
- Изводи – 1 стр.
- Приноси - 2 стр.

Литературният обзор е представен на 55 страници.Обзорът 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 ЕЦМ- еластин и колаген тип IV както при физиологични, така и при абнормални условия.

Литературният обзор е съставен от четири раздела: В първият раздел, който се състои от 23 стр. са разгледани характеристиките на захарният диабет тип 2, същността на хроничните усложнения на това заболяване, характеристиката на АХ при диабетици и промените в обмяната на съединителнотъканните протеини еластин и колаген тип IV свързани с развитието на съдови лезии. Във вторият раздел, състоящ се от 10 стр., е представена обмяната на колагена в норма и патология. В третият раздел, състоящ се от 17 стр., е представена обмяната на еластина в норма и патология. В четвъртият раздел, който се състои от 5 стр., са представени характеристиките на късните продукти на неензимното гликиране (Advanced glycation end products-AGEs) и AGEs обмяната при заболявания засягащи ЕЦМ.

Цел и задачи: Поставената от автора цел е точно определена: да се проследят възможностите за преценка на съдовите увреждания във връзка с активността на еластиновата и колаген тип IV обмяна чрез определяне на специфичните им показатели при хуморалния имунен отговор (анти-еластинови и анти-колагенови тип IV антитела и пептиди), при пациенти със захарен диабет тип 2 и некомплицирана артериална хипертония. За постигане на тази цел са поставени 7 задачи.

Материал и методи: Имунологичните проучвания са проведени с помощта на един от най-съвременните и широко използвани в имунологичната практика методи: ELISA. Критериите за включване и изключване в проучването са ясни и точно описани. Всички клинични и параклинични методи отговарят на съвременните стандарти и критерии за добра клинична практика. За статистическата обработка на данните е използван съвременен статистически пакет, позволяващ задълбочен анализ получените резултати.

Определят се шест групи резултати отразяващи връзката на промените в обмяната на съединителнотъканните протеини - еластин и колаген тип IV при пациенти с АХ и захарен диабет:

1. Проведените изследвания показват, че серумните нива на ЕДП и КВДП са пониски спрямо контролната група, като тези стойности не са значими.
2. 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 микроваскуларни увреждания (Група 1) показват сигнификантно по-високи стойности на АЕAbs IgA спрямо тези без увреди и спрямо контролите. Субектите без съдова увреда имат също значимо по-високи нива на АЕAbs IgA спрямо контролите. Най-високите стойности на АЕAbs IgA се откриват при пациентите с васкуларни поражения. АЕAbs IgA антитела корелират с инсулиновата доза, систоличното артериално налягане, HbA1c, BMI. 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. 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. Установяват се статистически достоверно по-високи стойности на Анти-KIV IgG при пациенти със ЗД тип 2 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 BMI, систоличното артериално налягане, общият холестерол, триглицеридите. Стойностите на Анти-KIV IgG антитела са статистически значимо повишени при диабетците с ретинопатия спрямо тези без ретинопатия.
5. Стойностите на анти-AGEs антителата при пациенти със ЗД тип 2 и АХ са достоверно завишени 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, BMI, общият холестерол. В проучването е установен по-голям процент на позитивни пациенти (стойности средна+2SD) за анти-AGEs антитела в групата със съдови усложнения спрямо тези без усложнения.
6. Серумните нива на AGE-ЕДП (гликиран еластин) могат да бъдат използвани като маркер за отлагането на крайни продукти на гликирането в серума на пациенти със ЗД тип 2 и АХ. Установени са статистически значими по-високи стойности на серумни AGE-ЕДП при пациенти със ЗД тип 2 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 с васкуларни увреждания. Серумните AGE-ЕДП корелират с инсулиновата доза, систоличното артериално налягане, BMI и наличието на ретинопатия.

Обсъждането на резултатите е обективно и коректно. То съдържа анализ на резултатите, съпоставимост с други проучвания и практически послания.

Изводите са представени в пет точки:

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 AEAbs IgA и контрола на артериалната хипертония.
2. Несвързаните IgG AEAbs се асоциират както с развитието на съдови усложнения (пациентите със съдови увреждания са със сигнификантно по-високо ниво на несвързаните IgG AEAbs отколкото контролите), така и с ускорената акумулация на липиди в артериите (несвързаните IgG AEAb сеумни 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 микроваскуларни усложнения 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 с некомплицирана артериална хипертония. 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 AEAb в серум на пациенти със ЗД тип 2 и АХ.
3. 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 некомплицирана артериална хипертония,
4. За първи път е разработен метод за определяне на серумните нива на AGE-ЕДП в серума на диабетици втори тип с артериална хипертония.
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 2 участия в проекти на Медицински Университет – Плевен.

Заключение: Считам, че дисертационния труд на д-р **Аспарух Георгиев Николов** **“КЛИНИКО-ИМУНОЛОГИЧНА ВРЪЗКА МЕЖДУ ПРОМЕНЕТЕ В ОБМЯНАТА НА ЕЛАСТИН И КОЛАГЕН ТИП IV И СЪДОВИТЕ УВРЕЖДЕНИЯ ПРИ БОЛНИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 И АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ БЕЗ ОРГАНИ УСЛОЖНЕНИЯ”** отговаря напълно на изискванията на ЗРАСРБ и на ПУРПНСЗНА на МУ-Плевен за присъждане образователна и научна степен “доктор” по научна специалност „кардиология” (03.01.47). Препоръчвам на Уважаемото жури да присъди на Д-р Аспарух Николов научната и образователна степен „ДОКТОР”.

26.03.2014

Доц. д-р Иван Цинликов, дм

