

# **СТАНОВИЩЕ**

## **От доц. д-р Сотир Марчев**

**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 УВРЕЖДАНЯ ПРИ БОЛНИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 И АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ БЕЗ ОРГАНИ УСЛОЖНЕНИЯ”**

Поставената тема е актуална и дисертабилна, тъй като се касае за получаване и интерпретиране на важна информация. Това изисква разнообразни подходи и постановки. АХ се среща по-често сред пациентите с тип 2 захарен диабет, отколкото сред хората от общата популация. Ранните клинични проучвания предполагаха силна връзка между хипертонията и диабета. Данните от тези проучвания, особено при хоспитализации в диабетни клиники показват, че 70% от пациентите с диабет на възраст имат артериална хипертония като придружаващо заболяване. Хипертонията при диабетици се среща приблизително два пъти по-често отколкото при хората без диабет.

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.

Дисертационният труд в обем 141 страници, включително списък на използвана литература е представен под приетата форма у нас, въведение с литературен обзор по проблема, цели и задачи, материал и методи, резултати и обсъждане, дискусия, изводи, приноси, публикации и участия в научни форуми и литературна справка.

Считам, че структурата на работата е логично изградена. Дисертацията е онагледена 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.

Литературният обзор е съставен от четири раздела:

- Първият раздел се състои от 23 стр. Разгледани са характеристиките на захарният диабет тип 2, същността на хроничните усложнения на ЗДТ2, 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 изобразена 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.

Целта е ясно обоснована от литературния обзор. Въз основа на това д-р Николов умело формулира своята работна хипотеза. Задачите са реално постижими, поставени ясно и конкретно.

Имунологичните проучвания са проведени с помощта на ELISA. Използвани са съвременни статистически методи.

Резултати - представени са в шест раздела:

- Проведените изследвания показват, че серумните нива на ЕДП и КИВДП са по-ниски спрямо контролната група, като тези стойности не са значими.
- Пациентите, които имат данни за микроваскуларни увреждания (Група 1) показват сигнификантно по-високи стойности на АЕAbs IgA спрямо тези без и спрямо контролите. Най-високите стойности на АЕAbs IgA се откриват при Група 1 (пациенти с васкуларни поражения). 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.
- Група 1 показва сигнификантно завишение на несвързани АЕAbs IgG спрямо здрави индивиди. Най-високи стойности на изследваните антитела показват пациентите със съдови увреждания. Повишените нива на несвързани IgG АЕAbs са свързани с развитието на съдови усложнения. Несвързаните IgG АЕAbs могат да бъдат използвани като индикатор за диагноза и прогноза на микроваскуларните компликации при диабетици с некомплицирана артериална хипертония.
- Установяват се статистически достоверно по-високи стойности на Анти-КИV IgG при пациенти със ЗД тип 2 и АХ спрямо здрави контроли. Група 1 показва сигнификантно по-високи стойности на Анти-КИV IgG в сравнение с Група 2 и в сравнение със здравите контроли. Стойностите на Анти-КИV IgG антитела са статистически значимо повишени при диабетиците с ретинопатия спрямо тези без ретинопатия.
- 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. Антителата срещу AGEs корелират със систоличното артериално налягане, ВМІ, 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.
- Група 1 показва сигнификантно повишение на серумни 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, ВМІ и наличието на ретинопатия.

Обсъждането на резултатите е добре обосновано. Те са сравнени с данните на голям брой български и интернационални изследвания по проблема.

Изводите са представени в пет точки:

- Пациентите с микроангиопатия показват най-високи нива на анти-еластинови IgA в сравнение с тези на останалите групи. Открива се връзка между промените в серумните нива на АЕAbs IgA и контрола на артериалната хипертония.

- 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 AEAbs сеумни нива корелират с триглицеридите, холестерола и повишеното артериално налягане).
- Болните 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.
- Нивата на анти-KIV IgG могат да се използват като маркер за диагнозата и прогнозата на диабетна ретинопатия.
- Болните 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:

- 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,
- За първи път в България е използван метод за определяне нивата на несвързаните IgG AEAbs в серум на пациенти със ЗД тип 2 и АХ.
- 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,
- За първи път е разработен метод за определяне на серумните нива на AGE-ЕДП в серума на диабетици втори тип с артериална хипертония.
- Измерването на AGE-ЕДП могат да бъдат полезни за мониториране на развитието и лечението на диабетните съдови увреждания,
- 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 :

- Изследването на нивата и вероятно динамиката на анти-AGEs антителата могат да направят възможно диагностицирането и прогнозирането на тежестта на късните усложнения,
- Имунната система взема участие във физиологичната и патологичната обмяна на съдовите протеини еластин и колаген тип IV.

По темата на дисертацията дисертанта има 7 научни публикации и съобщения, като в тях е първи автор, а 4 от съобщенията са изнесени на авторитетни международни конгреси.

**Заключение:** Дисертационният труд на д-р Николов по своята значимост, актуалност, оригиналност и мащабност отговаря на научните критерии за “докторска дисертация”. Докторатът на Д-р Аспарух Николов покрива количествените критерии посочени от Правилника за развитие на академичния състав в Медицински университет - Плевен.

Плевен  
25.03.2014г.

Автор:  
Доц. д-р Сотир Марчев

Handwritten signature in blue ink, appearing to read "St. Markov".