

РЕЦЕНЗИЯ

НА ДОЦ. Д-Р КРАСИМИР РОЗЕНОВ ГЕНОВ, Д.М.

**КЛИНИКА ПО НЕРВНИ БОЛЕСТИ, КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ И
НЕВРОХИРУРГИЯ, ВМА, СОФИЯ**

**относно дисертационен труд за присъждане на научната степен
“доктор на науките”, научна специалност 03.01.19 неврология,**

НА ДОЦ. Д-Р ПЛАМЕН ЦВЕТАНОВ ГЕОРГИЕВ, Д.М.

ТЕМА НА ДЕСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

**„КЛИНИКО-ИМУНОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ПРОМЯНАТА В
МЕТАБОЛИЗМА НА ЕКСТРАЦЕЛУЛАРНИТЕ МАТРИКСНИ
ПРОТЕИНИ И БИОМАРКЕРИТЕ ЗА ВАСКУЛАРНА УВРЕДА ПРИ
ИСХЕМИЧНА МОЗЪЧНО-СЪДОВА БОЛЕСТ И ДИАБЕТНА
ПОЛИНЕВРОПАТИЯ“**

На основание Заповед № 760 от 14.04.2014 на Ректора на МУ-Плевен и решение на Академичния съвет (Протокол №14 от 09.04.2014 г.) на същия университет, представям **рецензия** относно: Дисертационния труд на **доц. д-р Пламен Цветанов Георгиев**, дм към Катедрата по „Сестрински терапевтични грижи” при МУ- Плевен, на тема: **”Клинико-имунологично проучване на промяната в метаболизма на екстрацелуларни матриксни протеини и биомаркери за васкуларна увреда при исхемична мозъчно-съдова болест и диабетна полиневропатия”** за присъждане на научната степен **„Доктор на науките”**.

Образование. Квалификации и специализации. Доц. д-р Пламен Цветанов Георгиев, д.м. е роден през 1964 г. в град Видин. През 1990 г.

става магистър по медицина. През 1994 г. придобива специалност по неврология, през 2004 г. – магистър по икономика, през 2005 г. – доктор по медицина. От 2007 г. е доцент по неврология. Специализирал е нервна и мускулна биопсия и клинична електромиография в Израел, макроЕМГ и Доплерова сонография в Германия. У нас придобива: професионална квалификация по здравен мениджмънт, клинична ЕМГ, ЕП и клинична ЕЕГ.

Професионална реализация. От 1990 г. до 1998 г. последователно е асистент, старши и главен асистент в Катедрата по неврология и неврохирургия в МУ – Плевен. От 1990 г. до сега е невролог в УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ в Плевен. От 2009 г. до сега е експерт към Комисия по медицина и спорт на НАОА при Министерски съвет. От 2010 - 2014 г. е консултант по неврофизиология на Университетска болница в Ковънтри, Великобритания, а от 2014 г. до сега – на Университетска болница в Лестър, Великобритания.

Членства и награди. FRCP на Роял Колидж в Единбург; Член на British Society for Clinical Neurophysiology, Великобритания; УС на БНД по клинична ЕМГ и ЕП; Председател на Надзорния съвет на БД по неврология; Хайделбергска асоциация на младите учени в Европа; Израелска медицинска асоциация; Българско дружество по главоболие и болка; Marquis Who's Who 2004–2013; IBC - Интернационален биографичен център – Кеймбридж, Великобритания; Член на редакционната колегията на Etorium Journal of Chronic Diseases и Neurology India.

Публикации, цитирания, научна дейност: 104 научни труда, от които 2 монографии, 57 публикации в научни списания, 25 в чужди научни списания, 10 рецензии на дисертации и статии в наши и чужди списания,

общ IF = 209,207; индивидуален IF = 56,113; Цитирания = 166; h-index = 9; i10-index = 7.

Дисертационният труд на доц. д-р Пламен Цветанов Георгиев, дм е посветен на един актуален медицински проблем, свързан с установяването на различни съдови биомаркери, корелиращи с повишен риск от мозъчен инсулт и сърдечно-съдова смъртност.

Въведените за първи път у нас биомаркери се явяват инструмент за оценка на риска от ССЗ, ранна диагностика, ефективна прогноза и оценка за лечението на пациентите с такива заболявания.

Доказва се, че освен исхемичната деструкция, друг допълнителен фактор е увреждащото въздействие на синтезираните преди или по-време на острата фаза антиеластиновите антитела върху еластиновите влакна на артериалните съдове. Повишените нива на EDP в системната циркулация и в цереброспиналната течност се съпровождат от повишение на антиеластиновите антитела срещу еластин. Интересно е че синтезата на такива антитела в ликвора, която е дори по-интензивна от тази в серума. Началото на този процес предхожда острия исхемичен инцидент, тъй като освен IgM се наблюдава повишение и на IgG антиеластиновите антитела. Този процес, оказва перманентно увреждащо въздействие върху интрацеребралните съдове и се оказва важен патогенетичен механизъм за развитието на множествени инфаркти в мозъчната микроциркулация. Повишените нива на антиеластиновите антитела в ликвора са резултат от локалната интратекална синтеза. Описаната промяна в метаболизма на еластиновите пептиди и синтезираните срещу тях антитела е специфичен процес, последващ острата исхемична увреда по време на острата инсултна фаза и не засяга останалите компоненти на екстрацелуларния матрикс. Най-изразените промени на еластиновия метаболизъм са установени в ликвора и по-малко в серума на пациентите с лакуарни инфаркти. Даже се установява позитивна корелация на броя на лакуните и серумните нива на EDP.

За първи път, в това проучване в ин витро условия, използвайки количествен ELISA метод се установява повишение на ликворни нива на EDP и антиеластинови антитела при пациенти с лакуарни инфаркти и повторни ИМИ. Също за първи път чрез ELISA се прави оценка на промените в метаболизма на еластиновите пептиди, основна структурна

единица на екстрацелуларния матрикс. Увеличението на нивата на EDP в ликвора в сравнение със серума на пациенти с лакуарни и повторни ИМИ предполага васкуларен произход на това повишение. За първи път се анализират прогностичните корелации на промените на серумните и ликворни нива на EDP и показателите смъртност от сърдечно-съдови заболявания и честотата на хоспитализации по повод на същите. Установеният висок относителен дял на смъртност и честота на хоспитализации по повод на сърдечно-съдови заболявания в групата с патологично повишени стойности на EDP показва, че установените от дисертанта промени в метаболизма на еластиновите пептиди е не просто страничен резултат от хипоксията по време на острата исхемична фаза, а е важен патогенетичен резултат от десструкцията на ЕЦМП. Този процес е продължителен и има прогностична стойност за оценка на риска при бъдещи съдови инциденти. Установените промени в концентрациите на ЕЦМП при пациенти с хроничен ИМИ и асимптомна МСБ корелират с нивата на синтезираните срещу тях антитела. Серумните нива на синтезираните срещу ЕЦМП антитела корелират с концентрациите на EDP, TE и CIVDP при пациенти с атеросклеротични промени на мозъчните съдове. За първи път също е изследвана диагностичната стойност на GE за оценка на атеросклеротичните промени на мозъчните съдове. Резултатите показват, че патологично повишените стойности на GE е рисков фактор за развитието на атеросклеротичните промени в 88,9% от случаите.

Подобен анализ е направен и при пациенти със ЗД усложнен с ДПНП. Анализът на резултатите показал, че има повишение на серумните EDP, увеличена еластолиза с последваща еластосинтеза и увеличение на серумните нива на TE. Захарният диабет, когато не е усложнен със съдови и нервни промени не се съпровожда от увеличение на антителата ЕЦМП. Усложнението на ДПНП с ИМИ се съпровожда с увеличение в серума на IgG АЕАТ. Установеното в настоящото проучване повишение на серумните нива на АЕАТ се докладва за първи път при възрастни пациенти с ДПНП, асоциирана с ИМИ.

Обем и структура. Дисертационният труд на доц. д-р Пламен Цветанов, дм е структуриран съгласно възприетите у нас стандарти за присъждането на научната степен „Доктор на науките.” Обемът му е 170

стандартни страници и съдържа: Въведение - 2 стр., Литературен обзор – 63 стр., Цел и задачи – 2 стр., Клиничен контингент и методи – 17 стр., Резултати – 32 стр., Обсъждане – 29 стр., Изводи и приноси – 6 стр., Библиография – 763 актуални литературни източника (8 на кирилица и 755 – на латиница).

Литературният обзор е структуриран добре, написан е подробно и критично в 6 части върху 63 страници. Използвани са общо 763 литературни източника, от които 755 на латиница. Подробно са описани структурата и функцията на еластиновите влакна и останалите компоненти на базалната мембрана в норма и патология. Представени са съвременните схващания за патогенезата на атеросклерозата, както и взаимовръзката с възпалителните процеси. Описани са предимствата и недостатъците на съвременните лабораторни и съдовоизобразителни методики при диагностициране на нестабилността на атеросклеротичната плака. Значителна част от обзора е посветена на серумните циркулиращи биомаркери. Задълбочено са проучени възможностите на високоспецифичния С реактивен протеин като биомаркер на васкуларна увреда. Цитирани са проучванията, потвърждаващи неговата стойност на биомаркер, отразяващ хода на атеросклеротичния процес и прогнозиращ острия коронарен синдром, а също така и недостатъците поради това, че същият е неспецифичен възпалителен маркер. Отражена е ролята на хипергликемията, напредналите гликирани продукти и техните рецептори, реактивните декарбонили и гликолоксалазната система за развитие на ДПП. Литературният обзор завършва с изводи, добре мотивирани и ясно формулиращи целта и задачите.

Целта е ясна и касае оценката на диагностичната и прогностичната стойност на промените на екстрацелуларните матриксни протеини еластин,

тропоеластин и колаген тип IV за оценка на съдовата увреда при исхемична мозъчно-съдова болест и диабетна полиневропатия.

Клиничен контингент и методи. Доц. Д-р Пламен Цветанов, д.м. е използвал клиничен контингент от 245 пациента, разпределени в две основни групи: с исхемична мозъчно-съдова болест (188 болни) и захарен диабет II тип (57 болни). Във всяка от групите са оформени подгрупи с достатъчен брой пациенти: 69 пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт, 68 с исхемичен инсулт в хронична фаза, 51 пациента с асимптомна МСБ, 37 болни с диабетна полиневропатия и 20 без полиневропатия. Проучването включва 3 контролни групи от здрави лица, в които участниците са подходящо подбрани, както по възраст и пол, така и по отношение на съпътстващите заболявания, оказващи влияние върху еластиновия и колагенов метаболизъм. Използвани са голям набор клинични, съдовоизобразяващи, невроизобразяващи, неврофизиологични и лабораторни методи. Приложени са адекватни статистически методи, за установяване на връзката между изследваните величини и влиянието на различните фактори. Тежестта на стенозиране, морфологията на плаката, интима-медия задебелението и глезен-мишница индекса са определяни с доплер/дуплекс сонографско изследване от сертифицирани специалисти. Електрофизиологичното изследване на периферните нерви е проведено лично от докторанта. Използвани са общоприети неврографски техники и са спазени електрофизиологичните критерии за оценка на състоянието на сетивните и моторни нервни влакна. Лабораторните изследвания са проведени в университетска имунологична лаборатория. Антиеластиновите и антиколагеновите антитела са определяни на основа на количествени имунологични методи, разработени от Baydanoff и сътр. Този колектив е установил възрастово- и болестно- зависимите серумни промени на еластиновите деградационни пептиди при здрави лица и

различни болестни единици. За ликвора са използвани оптимизирани от Nikoloff и сътр. (с участието на дисертанта) разреждания на антисерумите.

Резултатите са представени в 3 раздела, онагледени с 14 фигури и 14 таблици. Анализирани се промените на ЕЦМП, антителата срещу разградните продукти на ЕЦМП, съответно при исхемичен инсулт в остра фаза, асимптомна МСБ и хроничен ИИ и при ДПНП. Установени са корелации на тези промени с клинични и параклинични параметри и е определена прогностичната им стойност по отношение на смъртност от ССЗ, честота на хоспитализации от ССЗ, атеросклеротични съдови промени, наличие на лакуарни и нелакуарни мозъчни инсулти, периферно-съдови и периферно-нервни увреди при болни със ЗД тип II. Дисертантът установява, че исхемичната МСБ и ДПНП протичат с изразена и независима от възрастовия фактор промяна в метаболизма на ЕЦМП. Промяната на метаболизма на еластин, тропоеластин и колаген тип IV при болни с исхемична МСБ е продължаващ във времето и разпространен в тъканите и биологичните среди (кръв, ликвор) патологичен процес. Дисертантът установява, че острата исхемична мозъчна лезия води до селективна еластолиза и повишение на еластин деградационните пептиди в ликвора и серума. При пациентите със симптоматични атеросклеротични плаки се намира намалено антитропоеластин/антиеластин IgG серумно съотношение. Повишените нива на еластиновите късни гликирани продукти при пациенти със захарен диабет тип II се съпровожда от генерализирана аксонна увреда на периферните нерви, а изразеното повишение на антиеластиновите антитела е предиктор на артериална съдова лезия. Установени са сигнификантни корелации на серумните и ликворни промени в метаболизма на ЕЦМП с демографски, клинични, невроизобразяващи, съдовоизобразяващи и електроневрографски показатели. Потвърдена е прогностичната стойност на

високоспецифичният CRP при болни със симптоматична стеноза на мозъчните съдове и при пациенти със ЗД тип II. Резултатите подкрепят значението на възпалителните процеси за възникването и протичането на атеросклеротичния процес, а установените позитивни корелации на CRP, металопротеиназите и еластин деградационните пептиди имплицират евентуално участие в механизмите на перифернонервна увреда при ДПНП. Антиеластиновите антители и имунни комплекси имат продължаваща във времето увреждаща роля върху съдовата стена. Установяват се позитивни прогностични корелации на еластиндеградационните пептиди и смъртността и честотата на хоспитализации от ССЗ.

Обсъждане. Резултатите са анализирани на 29 страници на основата на съвременни клинични, имунологични, биохимични проучвания в тази област.

Изводите са 6 на брой и синтезират проучванията на дисертанта. С научно-практическа стойност и значение за българската неврология са изводи № 2 и № 3 в частта, касаеща промените в антитропоеластин-антиеластиновото съотношение в серума на болни със симптоматични каротисни стенози, както и корелациите на еластиновите гликирани продукти с наличието на генерализирана перифернонервна увреда при ЗД тип II. Останалите изводи са с научно-теоретичен принос. За първи път в нашата и чужда литература се установява последваща острата исхемична увреда интратекална синтеза на антиеластинови антители при болни с исхемичен мозъчен инсулт и селективна еластолиза на мозъчните съдове (извод № 1 и извод № 2), водеща до продължаваща във времето вторична увреда на мозъчните съдове от сформираните антиеластинови циркулиращи имунни комплекси (извод № 6).

С особена стойност за клиничната практика се очертава научно-приложен принос № 2, отнасящ се за количественото определяне на

еластин деградационните пептиди в ликвора, което може да се използва в клиничната практика за диференциране на съдови лезии с близка невроизобразителна характеристика (напр. демиелинизиращи лезии), както и мозъчните неоплазми. Важен за българската неврология е и принос № 3, касаещ значението на промененото антитропоеластин/антиеластин серумно съотношение за диагностициране на нестабилните каротидни плаки. Тези приноси са цитирани от наши и чужди изследователи в реномирани научни списания.

Докторантът е отразил проучванията си в 16 реални публикации - 7 в България и 9 в чужбина (7 от които с IF), както и в 2 доклада на научни форуми в България и 2 в чужбина. Общ импакт фактор от публикации и цитирания 74,068 (от публикации 11,048), индивидуален импакт фактор 14,912 (от публикации 2,525). Дисертационния труд е цитиран общо 29 пъти, 13 пъти в чужди списания с импакт факторът от цитирания 63,02.

В заключение, представения дисертационен труд е актуален и оригинален, съдържа сериозни научни приноси и отговаря на критериите за придобиване на научната степен „доктор на науките“.

07. 05. 2014 г.

Доц. Д-р Красимир Розенов Генев, д.м.

Гр. София

