

## РЕЦЕНЗИЯ

От проф. Д-р СТЕФКА ТОДОРОВА ЯНЧЕВА, дмн

НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

На Доц. д-р ПЛАМЕН ЦВЕТАНОВ ГЕОРГИЕВ, дм

**„КЛИНИКО-ИМУНОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ПРОМЯНАТА В  
МЕТАБОЛИЗМА НА ЕКСТРАЦЕЛУЛАРНИ МАТРИКСНИ  
ПРОТЕИНИ И БИОМАРКЕРИ 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 и предложение на разширен Катедрен съвет на Катедра по „Сестрински терапевтични грижи” към 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, дм е роден през 1964г във Видин. През 1982г завършва Математическа гимназия. През 1990г става магистър по медицина. През 1994г придобива специалност по неврология, през 2004г – магистър по икономика /МИО/, през 2005г – доктор по медицина. От 2007г е доцент по неврология. През 1999г специализира нервна и мускулна

биопсия и клинична неврология и ЕМГ в Израел. През 2003г специализира макроЕМГ и Доплерова сонография в Германия. У нас придобива: професионална квалификация по здравен мениджмънт през 2002г, през 2006г - по клинична ЕМГ и по ЕП, а през 2007г – по клинична ЕЕГ.

**Персонални качества и умения.** Владее английски език /писмено и говоримо/, ползва френски и руски език. Има отлична компютърна грамотност.

**Професионална реализация.** От 1990г до 1998г последователно е асистент, старши и главен асистент в Катедрата по неврология и неврохирургия в МУ – Плевен. От 1990г до сега е невролог в УМБАЛ „Д-р Странски” в Плевен, а от 1997г до сега работи и в Сектор Клинична неврофизиология, кабинет по ЕМГ в същата болница. От 2009г до сега е експерт към Комисия по медицина и спорт на НАОА при Министерски съвет. От 2010г до сега е консултант по неврофизиология към Университетска болница в Ковънтри, Великобритания.

**Членства и награди.** General Medical Council 2009; УС на БНД по клинична ЕМГ и ЕП - от 2007 до сега; Председател на Надзорния съвет на БНД по неврология – от 2006 до сега; УС на МБАЛ – Благоевград – 2004-2006; Хайделбергска асоциация на младите учени в Европа; Израелска медицинска асоциация; Българо-Италианско дружество по главоболие; Marquis Who,s Who 2004–2005; 2006–2007; 2008–2009; IBC - Интернационален биографичен център – Кеймбридж, Великобритания; IBC-Водещи световни здравни специалисти за 2005; IBC- Известни учени на 21 век; IBC - 2000 Известни учени за 2008-2009.

**Дисертационният труд на доц. д-р Пламен Цветанов,** дм е посветен на два особено важни медико-социални проблема – исхемичната мозъчно-съдова болест /ИМСБ/ и диабетната полиневропатия /ДПНП/. Всеизвестно е, че ИМСБ се характеризира с висока заболяемост и смъртност, а поголемият брой от преживялите мозъчен инфаркт остават с тежка

инвалидност. Не по-маловажен е въпросът за захарния диабет /ЗД/, който води до редица усложнения, едно от които е ДПНП. Последната води до появата на различни клинични симптоми, най-тежкият от които е диабетното стъпало, водещо до тежка инвалидизация и смърт. Тревожен е фактът, че и ИМСБ и ЗД все по-често се срещат при млади хора, което застрашава сериозно демографските показатели на съвременното общество. Освен това са и сериозна причина за загуба на финансови ресурси. Това налага разработването на нови диагностични и терапевтични стратегии. Въвеждането в клиничната практика на нови високоинформативни диагностични техники до голяма степен позволи ранното диагностициране на основните рискови фактори за възникването на тези заболявания. Визуализират се промените в съдовата стена, в мозъчния паренхим, откриват се серумни циркулиращи биомаркери. Публикувани са редица данни за ролята на С реактивния серумен протеин /CRP/, на матриксните металлопротеинази /ММП/ и др. Това спомогна за откриването на промените не само в макро-, но и в микроциркулацията, които са сред причините за лезиите при ИМСБ и ДПНП. У нас липсват системни данни за евентуалното наличие на корелации между промяната в метаболизма на еластина и колагена /субстрати на ММП/ и процесите на трансформация на атеросклеротичната плака в големите и малки съдове при ИМСБ и на микроангиопатията при ДПНП.

**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. 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 – със 763 актуални литературни източника /8 на кирилица и 755 – на латиница/,

Публикации, научни съобщения свързани с дисертационния труд и цитирания – 4 стр.

**Литературният обзор** се състои от 6 раздела. В тях дисертантът представя историческите и съвременните данни за състава, структурата и функцията на базалната мембрана, на еластиновите влакна, на матриксните протеинази в норма и тяхните промени при сърдечно-съдови заболявания /ССЗ/. Описана е ролята на възпалението за възникването на атеротромбоза, прогнозният риск от атеросклероза, значението на hsCRP за първична и вторична профилактика на атеросклерозата и лечението на усложненията от нея. Нарушенията в микроциркулацията са общ патогенетичен фактор за възникване на ИМСБ и ДПНП. Това дава основание на автора да разгледа ролята както на напредналите крайни гликирани продукти, така и на глиоксилаза I при ДПНП, на рецепторите за тяхното захващане, на защитата от тях и терапевтичните стратегии за редуцията им. Подробно са разгледани общата характеристика на биомаркерите и класификацията им. Специално внимание е отделено на изследването на биомаркери за нестабилност на атеросклеротичната плака. Поотделно са описани съдовоизобразяващите и циркулиращите биомаркери за нестабилност на плаката и методите за тяхното изследване. Обзорът завършва с изводи, които подкрепят необходимостта от провеждането на това проучване.

**Целта на дисертационния труд** е ясно формулирана. Това е „Клинико-имунологично проучване на диагностичната стойност на промените в метаболизма на екстрацелуларните матриксни протеини еластин, тропоеластин и колаген тип IV за оценка на съдовата увреда при исхемична мозъчно-съдова болест и диабетна полиневропатия”. За изпълнение на поставената цел дисертантът си поставя 7 задачи.

**Клиничен контингент и методи.** В проучването са включени: А. Болни с ИМСБ - 188 /69 болни с остър ИМИ, 68 болни с ИМИ в хронична фаза,

51 болни с асимптомна ИМСБ - АМСБ/; **Б.** Болни със ЗД тип II – 57 /37 болни с ДПНП и 20 болни без данни за ДПНП/. От проучването са изключени 12 болни с данни за: мозъчен кръвоизлив, белодробен емфизем, системно аутоимунно заболяване, лекувани с имуномодулираща или кортикостероидна терапия, неоплазма, остро инфекциозно заболяване и полиневропатия от недиабетен произход. След подписване на информирано съгласие са оформени 3 контролни групи както следва: **А.** От 21 лица с нормални ликворни показатели; **Б.** От 31 здрави лица без данни за МСБ; **В.** От 37 лица без данни за ДПНП.

Участниците в проучването са разпределени в групи до и над 60 годишна възраст въз основа на литературните данни за съществени различия в метаболизма на ЕЦМП и АТ-ЕЦМП съобразно тази възраст. Методите на изследване включват: **А.** Клиничен метод - анамнеза, соматичен и неврологичен статуси с определяне формата, стадия, тежестта на заболяването и състоянието на когнитивните функции. За целта на изследването са приложени следните скали: TOAST, Canadian Neurological Scale, 5 степенна модифицирана скала на Rankin, Medical Research Council Scale, MMSE, Oxfordshire Community Stroke Project. ДПНП е диагностицирана в съответствие с критериите на EUODIABIDDM Complications Study; **Б.** Съдовоизобразяващ метод. С Дуплекс/Доплерова сонография са оценявани тежестта на стенозиране на съда, морфологията на плаката, определян е показателят IMT и ABI; **В.** Неврофизиологичен метод за изследване на периферните нерви на крайниците; **Г.** Неврорентгенологичен метод /КТ и МРТ/; **Д.** Лабораторен метод. Тук подробно са описани лабораторните и специфичните имунологични процедури за определяне в ликвора и серума на следните показатели: еластинов антиген, имунен серум срещу човешки еластин, имунокиселинен анализ на еластин, определяне на EDP, CIVDP, титриране на анти-алфа-еластинови, антитропоеластинови и антиколаген тип IV

антитела от клас IgG, IgM и IgA албумин в ликвор по Laurel; свободни АЕАТ; AGE-EDP; имунен серум срещу AGE-еластин; анти-AGE антитела. Прилагани са зимография, имуноблот. Изследвани са липидните показатели, плазмената концентрация на hsCRP, HbA<sub>1c</sub>, плазмени нива на глюкоза. Всички данни са обработени с адекватни статистически методи, което е основание за приемането на направените от проучването изводи.

**Резултатите** са добре онагледени с 14 фигури и 14 таблици. Данните са представени последователно в 3 раздела: **А.** Данни за болните с остър ИМИ и контролна група; **Б.** Данни за болни с АИМСБ и ИМИ в хронична фаза; **В.** Данни за болни с ДПНП и контролна група. Дисертантът представя демографските и клинични характеристики на болните и контролите. Прави подробен анализ на промените в метаболизма на ЕЦМП и АТ-ЕЦМП в серума и ликвора при остър ИМИ, в серума на болни с АИМСБ и ИМИ в хронична фаза и при ЗД тип II. Изследва корелациите на ЕЦМП и АТ-ЕЦМП от една страна и клиничните, биохимични, невросонографни и КТ показатели при остър ИМИ, АИМСБ и ИМИ в хроничен стадий и с клиничните и неврографските показатели при болни с ДПНП. С презумцията да се използват като маркери, дисертантът изследва диагностични и прогностични корелации на промените в метаболизма на ЕЦМП и АТ-ЕЦМП при болните в трите групи.

В **обсъждането** авторът прави подробен анализ на резултатите от проведените изследвания и умело ги сравнява с тези на други автори.

**Изводите** /6 на брой/ са логичен резултат от планираното и проведено проспективно проучване. Разработената от автора комплексна методика за определяне на разградните продукти на ЕЦМП показва изразена, болестнозависима /и независима от възрастта/ промяна на метаболизма им при болни с ИМСБ и ДПНП. Тази промяна не е едномоментен факт, а продължителен процес, който предхожда, съпровожда и последва острата исхемична лезия и се разпространява в тъканите и биологичните среди.

При острия ИМИ се наблюдават селективно активирана еластолиза и повишение на серумните и ликворните нива на EDP. Серумното съотношение АТЕ/АЕ IgG е снижено при симптомните атеросклеротични плаки. АИМСБ се съпровожда с намаление на IgG АЕАТ поради включването им в циркулиращи имунни комплекси /СІС/. Ликворните нива на EDP корелират с броя на исхемичните лезии и са по-високи при болни с лакунарен статус и рецидивирани ИМИ, докато серумните им нива корелират с ултразвуковите показатели за ранни атеросклеротични съдови промени. Повишените E-AGE са съчетани с генерализирана аксонална перифернонервна увреда. Серумните нива на IgG АЕАТ са съществено снижени при полиневропатия, а АЕАТ са значимо повишени при съчетанието на полиневропатията с лезия на артериален съд. Нивата на hsCRP са съществено повишени при симптомна стеноза на мозъчни съдове и при ДПНП. Важната роля на възпалителния процес в патогенезата на съдовата лезия при ИМСБ и в перифернонервните нарушения при ДПНП се потвърждава от положителните корелации на CRP, MMP и EDP. АЕАТ и EDP СІС имат продължителна увреждаща роля върху стената на мозъчните съдове. Това се потвърждава от положителните прогностични корелации между индуциращите антиеластинова синтеза EDP антигени и смъртността и честотата на хоспитализация от ССЗ.

**Приносите** от дисертационния труд /10 на брой/ са представени в 2 групи: научно-приложни и научно-практически. Те произхождат пряко от направените изводи. Достоинство на труда е създаването на имунологична методика за количествено определяне на разграни продукти на ЕЦМП и на синтезираните срещу тях антитела в ликвора на болни с ИМИ. Количествената оценка на EDP в ликвора може да послужи за диференциране на съдовите от други лезии с подобна характеристика и за определяне стадия на мозъчните неоплазми. Сниженото АТЕАТ/АЕАТ „синтез/деградационно” съотношение, съчетано с повишение на EDP при

каротисна стеноза може да послужи като скринингов серумен индикатор за идентифициране на болните с риск от дестабилизация на плаката. За първи път у нас при болни с ИМИ се установяват: **А.** Разградни продукти на еластина в ликвора и интратекална синтеза на АЕАТ; **Б.** Селективна еластолиза на мозъчни съдове, последвана от еластинова антитяло синтеза в серума и ликвора и продължаваща във времето вторична увреда на мозъчните съдове от образуваните СІС; **В.** Значимо снижаване на АЕАТ от клас ІgG в серума при хронични болестни процеси в централната /АИМСБ/ и перифернта /ДПНП/ нервна система. **Г.** Установени са и комплексно са анализирани корелации на промените в метаболизма на ЕЦМП с електрофизиологични, ултразвукови и КТ показатели при ИМСБ и ДПНП; **Д.** Открита е значима положителна корелация между нивата на EDP от една страна и тези на hsCRP и MMP2 в серума, както и прогностични корелации на EDP с демографски показатели. Това първо у нас комплексно клинично-имунологично изследване на метаболизма на ЕЦМП и биомаркерите за съдова увреда при ИМИ и ДПНП е добре планирано и отлично изпълнено. Целта на проучването е постигната. Описаните потенциални диагностични и прогностични възможности на E-AGE и hsCRP по отношение на перифернонервните и артериалните нарушения обосновават необходимостта от провеждане на многоцентрови проучвания за тяхното валидизиране като маркери в клиничната практика.

**Във връзка с дисертационния труд** доц. д-р Пламен Цветанов, дм е публикувал 16 статии /7 - в българско и 9 – в сериозни международни списания/. В 1 от тях той е самостоятелен автор, в 2 е първи, в 1 – втори и в 2 – трети и следващ автор. Представил е 4 **научни съобщения**, 2 от които на международни симпозиуми и конгреси. На 8 от тях той е първи, на 4 – втори и на 1 – трети автор. Представил е справка за общ **ІF** от публикации и цитирания =74,068, а само от цитирания **ІF**= 63,02.

**Заключение.** Дисертационният труд на доц. д-р Пламен Цветанов Георгиев е оригинален. Посветен е на проблеми с голямо медико-социално значение. Той е негово лично дело. Освен че показва отлична литературна осведоменост, той формулира ясно целта и задачите си, прилага съвременни диагностични /някои от тях за първи път при този контингент/ и статистически методи, анализира резултатите и прави обосновани изводи. Приносите му са с голямо научно-приложно и научно-практическо значение, което убедително доказва, че дисертационният труд на доцент Пламен Цветанов има всички необходими качества за присъждане на научната степен „**доктор на науките**”.

08.05.2014 г.

Проф. Д-р Стефка Янчева, дмн

