

## **РЕЦЕНЗИЯ**

**от чл. кор. проф. Д-р Иван Господинов Миланов д.м.н.,  
Катедра по Неврология при МУ-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.**

**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”**

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 Edorium 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 две социално-значими заболявания, каквито са мозъчно-съдовата болест и захарния диабет. Изследвани са промените в метаболизма на екстрацелуларните матриксни протеини (ЕЦМП) в

ликвор и серум в остра и хронична фаза на мозъчно-съдовата болест, както и при пациенти с диабетната полиневропатия, корелациите на променените показатели с клинични, КТ, електрофизиологични и доплерсонографски параметри - интересен подход за установяване на прогностичната им стойност за бъдеща съдова увреда. В този смисъл темата на дисертацията на д-р Цветанов е много актуална и полезна, с голямо теоретично и практическо значение. Дисертантът е насочил усилията си в насока проучване възможностите на еластин и колаген тип IV деградационни пептиди, антителата синтезирани срещу тях, гликиран еластин и еластинови циркулиращи имунни комплекси като биомаркери за съдовата увреда при исхемична МСБ и ДПНП. За тази цел са изследвани промените на техния метаболизъм при остър и хроничен исхемичен мозъчен инсулт, корелациите с клинични, невроизобразителни, съдоизобразителни и електрофизиологични показатели и е определена диагностичната и прогностична стойност. Изборът на точно тези имунологични показатели се базира на литературните данни, съгласно които изходните серумните нива на матриксните металлопротеинази корелират със смъртността и заболяемостта от мозъчен инсулт. От друга страна, изследваните от дисертанта екстрацелуларни матриксни протеини (еластин и колаген тип IV) са субстрати на същите тези протеолитични ензими, което имплицира евентуално участие във васкуларните патофизиологичните механизми на тези заболявания.

**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 аналитично и критично в 6 основни 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. Особено място е отделено на възпалителните промени в атеросклеротичната плака, водещо до дестабилизация на същата и превръщането и в рискова за инсулт и инфаркт. Дискутира се ролята на матриксните металлопротеинази при патологичното ремоделиране на съдовата стена, като и значението им за превръщане на стабилната в нестабилна плака. Описани са предимствата и недостатъците на съвременните лабораторни и съдовоизобразителни методики при диагностициране на нестабилността на атеросклеротичната плака. Значителна част от литературния обзор 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 ДПНП. Представени са последните данни от клиничните проучвания на медикаменти, претендиращи за ефективност по отношение на метаболитните промени при ЗД. Литературният обзор

завършва с изводи, които добре мотивират правилно и ясно формулираните цел и задачи.

**Целта** е формулирана ясно и касае оценка на диагностичната и прогностична 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.** Д-р Цветанов 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 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 основни раздела, добре 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 лакунарни и нелакунарни 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 елекроневрографски 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 антитела 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 дискутирани критично на 29 страници в светлината на съвременни клинични, имунологични, биохимични проучвания в тази област.

**Изводите** са 6 на брой и синтезират проучванията на автора. 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 антитела 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).

Приемам приносите, като с особена стойност за клиничната практика се откроява научно-приложен принос № 2, касаещ количественото определяне на еластин деградационните пептиди в ликвор, което може да се използва в клиничната практика за диференциране на съдови от лезии с близка невроизобразителна характеристика (напр. демиелинизиращи лезии), както и при стадиране инвазията на 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 изискванията и критериите за присъждане на научната степен „**доктор на науките**”.

София,

06.05.2014 г.

Чл. кор. проф. Д-р Иван Господинов Миланов д.м.н.

