

СТАНОВИЩЕ

от доцент д-р Димитър Чакъров, дм

относно дисертационен труд за присъждане на научната степен „доктор на науките”, научна специалност 03.09.19 неврология на доцент д-р Пламен Цветанов Георгиев, д.м. на тема „Клинико - имунологично проучване на промяната в метаболизма на екстрацелуларните матриксни протеини и биомаркери за васкуларна увреда при исхемична мозъчно-съдова болест и диабетна полиневропатия”

Атеросклеротичните промени на мозъчните артерии са основен фактор в появата и прогресирането на исхемичната мозъчно-съдова болест. Откриването на ефективно лечение и профилактика на процесите на атерогенеза и атеротромбоза изисква разкриване на тяхната патогенеза и определяне на критерии за ранна диагностика. Дисертационният труд на доцент Пламен Цветанов е посветен на този проблем и има за цел проучване на промените в метаболизма на основните екстрацелуларни матриксни протеини еластин, тропоеластин и колаген тип IV и на синтезираните срещу тях имунни комплекси от антитела в серума и ликвора на болни с остър исхемичен инсулт или с хронични мозъчно-исхемични лезии, както и при болни с асимптомна исхемична мозъчно-съдова болест.

Нарушения в метаболизма на някои циркулиращи екстрацелуларни матриксни протеини лежат в основата и на диабетната микроангиопатия, което е основание в проучването да се включат и пациенти със захарен диабет и диабетна полиневропатия.

Търсенето на корелации между установените имунологични промени и промените в клиничното състояние на болните и в показателите на направените невроизобразяващи, съдовоизобразяващи и електроневрографски изследвания е убедителен подход за определяне на диагностичната и прогностичната стойност на тези имунологични промени.

Използвани са съвременни имунологични методи за изследване. Методиката за изследване на деградационните продукти на еластин и на антиеластинови антитела в ликвора на болни с исхемичен мозъчен инсулт е уникален принос и приоритет на доцент Пламен Цветанов.

В дисертацията са представени клинични и имунологични изследвания на 245 пациенти, от които 188 са с исхемична мозъчно-съдова болест и 57 са със захарен диабет. Първата група пациенти са разделени в три подгрупи – с остър исхемичен мозъчен инсулт (69), с исхемичен мозъчен инсулт в хронична фаза (68) и с асимптомна исхемична мозъчно-съдова болест (51). Използвани са и 3 подходящи контролни групи от здрави лица, изследвани със същите методи.

Втората група пациенти със захарен диабет и диабетна полиневропатия (57) са съпоставени с контролна група от 37 здрави лица.

Направено е сравнение на резултатите от изследванията на серумните и ликворните концентрации на деградационните продукти на еластин и на антиеластинови антитела в серума и ликвора на пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт и на лица от контролната група, което показва сигнификантно увеличение на тези субстрати, особено в ликвора, при болните. Приема се, че изразеното увеличение на деградационните продукти на еластин в ликвора се дължи вероятно на прякото им преминаване там от стената на исхемизирани интрацеребрални кръвоносни съдове и от исхемизирани капилляри на хориоидния плексус. Хипотезата за дифузия на продукти на деградацията на еластин от серума в ликвора поради повишената от хипоксията пропускливост на кръвно-мозъчната бариера е по-малко вероятна.

Направено е сравнение на резултатите от същите изследвания в серума на пациенти с исхемичен мозъчен инсулт в хронична фаза и на пациенти с асимптомна исхемична мозъчно-съдова болест с резултатите, получени от контролните групи. Анализът на това съпоставяне показва сигнификантно увеличение при пациентите и дава основание за направените изводи, че промяната на метаболизма на екстрацелуларните матриксни протеини – еластин, тропоеластин и колаген тип IV е болестен процес, разпространен в мозъчните съдове, мозъчния паренхим и гръбначно-мозъчната течност и прогресиращ във времето. Предлага се хипотезата, че основна роля в патогенезата на лакунарните инфаркти на мозъка имат нарушеният метаболизъм на еластина и синтезираните антиеластинови антитела. Освен това, деструкцията на еластиновите влакна, формиращи т.н. „фиброзна шапка” на атеросклеротичната плака, води до нейната дестабилизация и създава условия за исхемичен мозъчен инсулт.

Повишеното серумно ниво на циркулиращите имунни комплекси има също прогностично значение за развитието на исхемична мозъчно-съдова болест. Най-високи серумни концентрации на циркулиращи имунни комплекси на колаген IV и тропоеластин имат болните с асимптомна мозъчно-съдова болест. За пръв път в настоящото проучване се установява съществено повишение на тези комплекси при исхемичен мозъчен инсулт и при асимптомна мозъчно-съдова болест.

Установено е увеличаване на екстрацелуларните матриксни протеини в серума на болни с хроничен исхемичен мозъчен инсулт и исхемична асимптомна мозъчно-съдова болест, което корелира с нивата на синтезираните срещу тях антитела. Намалението на свободните антиеластинови антитела и увеличаването на еластиновите циркулиращи имунни комплекси е специфично за болните с исхемична мозъчно-съдова болест. Появата на остро исхемично нарушение на мозъчното кръвообращение при болни с асимптомна мозъчно-съдова болест води до рязко повишаване на серумните антиеластинови антитела. Продължително повишаване на серумните IgG антиеластинови антитела се намира в хроничната фаза на исхемичния мозъчен инсулт. Прави се заключение, че метаболизмът на еластина е динамичен процес, който отразява клиничния ход на атеросклерозата.

Резултатите от сравнението на имунологичните показатели в серума на пациенти със захарен диабет и диабетна полиневропатия и на лицата от контролната група показва сигнификантно повишаване на деградационните продукти на еластина, съпроводено от интензивна еластосинтеза. Допълнително се установява висока степен на колагенов метаболизъм със сигнификантно повишение в серума на антителата срещу колаген IV от IgG и IgM клас, както и увеличение на колаген IV-циркулиращи имунни комплекси. Има повишен метаболизъм на екстрацелуларните матриксни протеини при диабет, но по-високи нива на деградационни продукти на еластин и на колаген IV се намират в серума на болни с диабетна полиневропатия. Висока прогностична стойност за диабетна полиневропатия имат и значително увеличените стойности на високо специфичния C-реактивен протеин.

Посочените научно-приложни приноси са напълно обосновани и включват: установени за *пръв път* еластинови разградни продукти и интратекална синтеза на антиеластинови антитела в ликвора при исхемичен мозъчен инсулт; установена за *пръв път* селективна еластолиза в серума и ликвора на болни с исхемичен мозъчен инсулт, предизвикана от исхемична увреда на мозъчните съдове и последваща синтеза на антитела срещу продуктите на тази лезия; установено за *пръв път* значимо намаляване на IgG антиеластинови антитела в серума на болни с асимптомна мозъчно-съдова болест и на болни с диабетна полиневропатия; установени за *пръв път* позитивни корелации между нивата на три важни имунологични показатели на исхемична съдова лезия (еластин-деградационни пептиди, C-реактивен протеин и серумна тип 2 металопроотеиназа); направен е за *пръв път* сравнителен анализ на промените в метаболизма на екстрацелуларния матрикс и промените в показателите на използваните инструментални мозъчно-съдови изследвания.

Научно-практическите приноси са нови приложения на имунологични методи за количествено определяне в ликвора на екстрацелуларни матриксни протеини и на синтезирани срещу тях автоантитела, имунологични изследвания на еластинови деградационни пептиди с диагностична стойност при стенози на мозъчни артерии и изследвания на гликирания еластин и C-реактивния протеин при болни със захарен диабет, с прогностична стойност за увреда на артериални съдове и периферни нерви.

Във връзка с темата на дисертацията са направени 16 публикации – 7 в български списания и 9 в чуждестранни списания, с общ IF=2,525. Във връзка с публикациите са направени общо 29 цитирания, с общ IF=12,387.

Книгописът на дисертационния труд включва 763 заглавия, от които 8 на кирилица и 755 на латиница.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Дисертационният труд на доцент Пламен Цветанов се основава главно на имунологични изследвания в две важни клинични области - на исхемичната съдово-мозъчна патология и на диабетната микроангиопатия и произтичащата от нея диабетна полиневропатия. Използваната методика за изследване на разпадните еластинови продукти и на синтезираните срещу тях

антитела в ликвора, както и получените от това проучване резултати са приоритет на доцент Цветанов и първо публикувано съобщение в медицинската литература. Останалите приноси от научно-приложен характер са също установени и публикувани за пръв път оригинални методи за изследване в ликвора и серума, установено за пръв път снижение на антиеластиновите антитела от IgG клас в серума на болни с асимптомна исхемична мозъчно-съдова болест, както и установена за пръв път позитивна корелация между нивата на еластин деградационните пептиди, С-реактивния протеин и серумната тип 2 металопроотеиназа.

Представените приноси имат стойността на значимо допълнение към съвременното знание за патогенезата на атероматозните мозъчно-съдови промени и исхемичната мозъчно-съдова болест.

Направените клинично-имунологични проучвания, изводите от получените резултати и дефинираните научно-приложни и научно-практически приноси дават основание да се приеме, че дисертационният труд на доцент Пламен Цветанов отговаря на критериите за придобиване на научната степен „доктор на науките”.

София, 01.05.2014

Доц. д-р Димитър Чакъров, д.м.

