

СТАНОВИЩЕ

на доц. д-р Емилияна Илиева Конова, д.м.

Катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология“,

Медицински университет - Плевен,

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”.

Обект на проучване на дисертационния труд на доц. д-р Пламен Цветанов, са две социално значими заболявания - мозъчно-съдовите заболявания и диабетната полиневропатия, които, освен, че засягат голяма част от популацията, все по-често засягат и млади хора и могат да доведат до инвалидизация и смърт. Проучването на циркулиращи серумни биомаркери може да бъде от решаващо значение при диагностиката и проследяването на тези клинични състояния, т.к. те биха подпомогнали ранното откриване на промени в микроциркулацията – една от причините за лезии при исхемична мозъчно-съдова болест (ИМСБ) и диабетна полиневропатия (ДПНП). Дисертантът е проучил възможността за изследване на промените в метаболизма на екстрацелуларните матриксни протеини – еластин, гликиран еластин, тропоеластин и колаген тип IV, с цел прилагане на съответните биомаркери – специфични антитела, деградационни продукти и циркулиращи имунни комплекси в комплексната оценка на съдовата увреда при съответните клинични групи. Изследвани са корелациите с клинични, невроизобразителни, съдоизобразителни и електрофизиологични показатели и е определена диагностичната и прогностична стойност на метаболитните промени. Темата е изключително дисертабилна, поради оригиналния дизайн, интердисциплинарния характер, обекта на проучване и избора на съвременни имунологични методи.

Дисертационния труд на доц. Пламен Цветанов е структуриран правилно, съдържа 272 стандартни машинописни страници, 14 таблици и 14 фигури.

Литературният обзор се състои от 7 раздела и обхваща 62 страници. Използвани са 763 литературни източника, от тях българските автори са 8. Описани са структурата и функцията на еластин, тропоеластин и компонентите на базалната мембрана. Представени са възпалителните промени в атеросклеротичната плака, водещи до нейната дестабилизация и превръщането ѝ в рискова за тромботичен инцидент. Представени са предимствата и недостатъците на съвременните методи - лабораторни и съдоизобразителни при диагностициране на нестабилността на атеросклеротичната плака. Описани са възможностите на високоспецифичния С реактивен протеин като биомаркер на васкуларна увреда. Разгледана е ролята на хипергликемията и късните продукти на гликиране за развитие на ДПНП. Литературният обзор завършва с изводи, които логично мотивират формулираните цел и задачи.

Целта е формулирана ясно и във връзка с нея са поставени 7 основни задачи.

Дисертантът е изследвал две основни групи пациенти: с исхемична мозъчно-съдова болест (n=188) и захарен диабет II тип (n=57). Съответните подгрупи включват: остър исхемичен мозъчен инсулт (n=69), исхемичен инсулт в хронична фаза (n=68), асимптомна МСБ (n=51), диабетна полиневропатия (n=37) и без полиневропатия (n=20). Здравите лица са разпределени в три контролни групи, подходящо подбрани по възраст и пол, и по отношение на заболявания, оказващи влияние върху еластиновия и колагенов метаболизъм. Използвани са клинични, съдовоизобразяващи, невроизобразяващи, неврофизиологични и лабораторни методи. Имунологичните изследвания на матриксни протеини са извършени в Сектор Биология на Медицински университет – Плевен, съвместно с колектива на покойния проф. Стефан Байданов. Всички методи на изолиране на човешки аортен еластин, неензимното му гликиране и имуноензимното определяне на специфични антители и деградационни пептиди са разработени в сектора, публикувани са многократно, цитирани са, а някои от тях имат оригинален характер и са публикувани за първи път в света – като неензимно гликиране на еластин и определянето на деградационни пептиди в ликвор. Опити и международното признание на колектива в тези проучвания допринасят още повече за надеждността на получените резултати.

Резултатите са представени на 37 страници, в 3 раздела и са онагледени с 14 фигури и 14 таблици. При последващи представяния или публикации, бих препоръчала обединение на данните в таблиците и графиките, с цел – по-добра нагледност на резултатите. Раздел 1 включва: Данни за пациентите с остър ИМИ и контролна група; Раздел 2: Данни за пациентите с АИМСБ и ИМИ в хронична фаза;

Раздел 3: Данни за пациентите с ДПНП и контролна група. Представени са демографските и клинични характеристики на пациентите и контролите, 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. Изследвани са корелациите на ЕЦМП и АТ-ЕЦМП с клиничните, биохимични, невросонографски и КТ показатели при остър ИМИ, АИМСБ и ИМИ в хроничен стадий и с клиничните и неврографските показатели при болни с ДПНП.

Изводите са 6 и са логично изведени от получените резултати. За първи път в света се установява интратекална синтеза на антиеластинови антитела в следствие на острата исхемична увреда при болни с исхемичен мозъчен инсулт и селективна еластолиза на мозъчните съдове (извод 1 и извод 2). С научно-практическа стойност са изводи 2 и 3 по отношение на промените в съотношението антитропоеластин/антиеластин антитела в серума на болни със симптоматични каротисни стенози, както и корелациите на AGEs на еластин с наличието на генерализирана перифернонервна увреда при ЗД тип II.

Формулираните от докторанта приноси са 10, разделени в две групи: научно-приложни и научно-практически и логично следват направените изводи. За първи път при пациенти с ИМИ се установяват разградни продукти на еластина в ликвора и интратекална синтеза на антиеластинови антитела; Количественото определяне на еластин деградационни пептиди в ликвора може да се използва в клиничната практика за диференциране на съдовите лезии. Открита е и 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. Приносите на дисертационния труд, отразени в научни публикации, са цитирани от наши и чужди автори в реномирани списания.

Части от дисертационния труд на доц. Цветанов са публикувани в 16 статии - 9 - в български и 7 – в реномирани международни списания. В 1 публикация той е самостоятелен автор, в 2 български и 4 международни е първи автор. Представил е 4 научни съобщения, 2 от които на международни симпозиуми и конгреси. На 1 от тях той е първи автор. Представил е справка за общ IF от публикации 11,048, а индивидуален – 2,525. Цитиранията са 29, с общ IF= 63,02, а индивидуален 12,387.

В заключение, дисертационният труд на доц. Пламен Цветанов е оригинален по своя характер, внушителен по обем, засяга социално значими заболявания и има

пионерски теоретични и научно-практически приноси в областта на мозъчно-съдовите заболявания, диабетната полиневропатия и матриксните протеини. Представеният труд има всички необходими качества и апелирам към членовете на почитаемото Научно жури, заслужено да дадат научната степен „Доктор на науките” на доц. д-р Пламен Цветанов Георгиев.

Доц. д-р Емилияна Конова, д.м.



09.05.2014

Плевен