

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Бойко Боянов Стаменов, д.м.

Началник на Клиника по неврология с отделение по професионални болести,

Университетска МБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен,

Катедра „Неврология и неврохирургия“,

Медицински университет - Плевен,

**Председател на Научно жури по процедура за защита
на дисертационен труд за присъждане на научната степен**

“доктор на науките”

по научната специалност „неврология“ (03.01.19),

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”.

Общи положения: 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 настоящото становище. Дисертационният труд и всички необходими материали по защитата (включително публикациите и съобщенията към него) са изготвени прецизно от кандидата, като са спазени напълно изискванията на Правилника за приложение на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на Академичния състав на МУ- Плевен за получаване на а и научна степен „доктор на науките”.

Професионално развитие:

Образование, квалификации и специализации. Доц. д-р Пламен Цветанов Георгиев, д.м. е роден през 1964 г. в гр. Видин. През 1982 г. завършва Математическа гимназия. През 1990 г. става магистър по медицина в МУ Плевен. През 1994 г. придобива специалност по нервни болести. През 2004 г. завършва магистратура по икономика (МИО). През 2005 г. защитава дисертация за образователно-научната степен „доктор“ в Специализирания съвет по неврология и психиатрия на ВАК. През 2007 г. се хабилитира като доцент по неврология в Медицински университет – Плевен. През 1999 г. специализира нервна и мускулна биопсия, клинична неврология и ЕМГ в Израел. През 2003 г. специализира ЕМГ и Доплерова сонография в Германия. У нас придобива професионална квалификация: през 2006 г. по клинична ЕМГ и ЕП, а през 2007 г. по клинична ЕЕГ. Има квалификация по здравен мениджмънт от 2002 г.

Лични качества и умения. Владее английски език (писмено и говоримо), ползва френски и руски език. Има отлична компютърна грамотност.

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, а от 1997 г. до сега работи и в Сектор Клинична неврофизиология, кабинет по ЕМГ в същата болница. От 2009 г. до сега е експерт към Комисия по медицина и спорт на НАОА при Министерски съвет. От 2010 г. до сега е консултант по неврофизиология към Университетска болница в Ковънтри, Великобритания. От 1990 г. до сега преподава на студенти по медицина българо-езиково и англо-езиково обучение, на студенти от факултет „Здравни грижи“ и на специализанти по нервни болести.

Членства в научни и професионални дружества. 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.

Публикации, цитирания, научна дейност. Доц. Цветанов е автор и съавтор на 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. Към момента има общ IF 209,207; индивидуален IF 56,113; Цитирания 166; h-index 9; i10-index 7.

Актуалност на темата, целта и задачите, оценка на резултатите и приносите:

Литературният обзор в 6 раздела представя литературните данни за структурата и функцията на базалната мембрана, на еластиновите влакна, на матриксните протеинази в норма и тяхните промени при сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Изтъкната 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. 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 обосновават убедително необходимостта от провеждането на това проучване.

Целта на дисертационния труд е конкретна и точно формулирана: „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 посочената цел дисертантът поставя 7 адекватни **задачи**.

Клиничен контингент. В проучването са включени: **1.** Болни с ИМСБ - 188 (69 болни с остър ИМИ, 68 болни с ИМИ в хронична фаза, 51 болни с асимптомна ИМСБ – АМСБ); **2.** 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. Оформени са **3 контролни групи** както следва: **1.** От 21 лица с нормални ликворни показатели; **2.** От 31 здрави лица без данни за ИСБ; **3.** От 37 лица без данни за ДПНП. Отделно изследваните лица са разпределени в групи до и над 60 годишна възраст на основата на литературни данни за съществени различия в метаболизма на ЕЦМП и АТ-ЕЦМП в тези две възрастови групи.

Методите на изследване включват: **1.** Клиничен метод - анамнеза, соматичен и неврологичен статус 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; **2.** Съдовоизобразяващ метод. С Дуплекс/Доплерова сонография са оценявани тежестта на стенозиране на съда, морфологията на плаката, определян е показателят IMT и ABI; **3.** Неврофизиологичен метод за изследване на периферните нерви на крайниците; **4.** Неврорентгенологичен метод (КТ и МРТ); **5.** Лабораторен метод включващ 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, HbA1c, плазмени нива на глюкоза. Всички данни са обработени с адекватни статистически методи, което е основание за достоверността на направените обсъждане, заключения и изводи.

Резултатите са представени в 3 раздела и са добре онагледени с 14 фигури и 14 таблици. Първият раздел включва данни за болните с остър ИМИ и контролна група; Вторият представя данни за болни с АИМСБ и ИМИ в хронична фаза; В третият раздел са данните за болни с ДПНП и контролна група. Дисертантът представя демографските и клинични характеристики на изследваните лица. 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.

В **обсъждането** дисертантът подробно анализира резултатите от проведените изследвания, като ги съпоставя с литературните данни.

Изводите (общо 6) представляват естествен резултат от проучването. 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. 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 (СIC). 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 Е-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 CIC 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 са убедителни, общо 10 на брой, като са разделени на научно-приложни и научно-практически. За първи път у нас при болни с ИМИ се установяват: **1.** Разградни продукти на еластина в ликвора и интрацелуларна

синтеза на АЕАТ; **2.** 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; **3.** Значимо снижаване на АЕАТ от клас ІgG в серума при хронични болестни процеси в централната (АІМСБ) и периферната (ДПНП) нервна система. **4.** Установени са и комплексно са анализирани корелации на промените в метаболизма на ЕЦМП с електрофизиологични, ултразвукови и КТ показатели при ІМСБ и ДПНП; **5.** Открита е значима положителна корелация между нивата на ЕDP от една страна и тези на hsCRP и ММП2 в серума, както и прогностични корелации на ЕDP с демографски показатели. Описаните потенциални диагностични и прогностични възможности на Е-AGE и hsCRP по отношение на перифернонервните и артериалните нарушения обосновават необходимостта от провеждане на многоцентрови проучвания за тяхното валидиране като маркери в клиничната практика.

Във връзка с дисертационния труд доц. д-р Пламен Цветанов, д.м. е **публикувал** 16 статии (7 - в български и 9 – в авторитетни чуждестранни научни 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. Представил е справка за общ **ІF** от публикации и цитирания 74,068, а само от цитирания **ІF** 63,02.

Критични бележки: Представеният дисертационния труд е съобразен с направените препоръки в предварителните рецензии и по време на вътрешната защита. Броят на използваните литературните източници на кирилица е относително малък и не изчерпва научните разработки и публикациите на български автори по темата. Тези критични бележки не намаляват стойността и пълноценността на дисертационния труд.

Лични впечатления: Доц. д-р Пламен Цветанов Георгиев, д.м. е утвърден и авторитетен невролог и университетски преподавател с дългогодишен стаж по специалността, системно повишавана квалификация и актуални научни интереси, постижения и приноси в областта на съвременната неврология.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Дисертационният труд на Доц. д-р Пламен Цветанов Георгиев, д.м. включва оригинални и потвърдителни научни приноси с реална приложимост в клиничната практика. Те са лично дело на докторанта. Изпълнени са критериите и изискванията на Медицински университет-Плевен за придобиване на научна степен "доктор на науките". Всичко това е основание да дам положително становище и предлагам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждане на научната степен "доктор на науките" по научната специалност „неврология“ (03.01.19) на Доц. д-р Пламен Цветанов Георгиев, д.м.

Изготвил становището:

**Гр. Плевен
07.05.2014 г.**



Доц. д-р Бойко Стаменов, д.м.