

## СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Ивайло Людмилов Търнев дмн  
Началник Клиника по нервни болести на УМБАЛ “Александровска” и  
преподавател в Катедрата по неврология на МУ-София, Ръководител на  
Департамента по Когнитивна наука и психология на НБУ

ОТНОСНО: Дисертационния 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 екстрацелуларните матриксни протеини и биомаркерите за васкуларна увреда при исхемична мозъчно-съдова болест и диабетна полиневропатия”.

Доц. д-р Пламен Цветанов Георгиев, дмима впечатляваща биография. Той е роден през 1964 г 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. 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.

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

Доц. Цветанов е член на GeneralMedicalCouncil 2009; УС на БНД по клинична ЕМГ и ЕП - от 2007 до сега; Председател е на Надзорния съвет на БНД по неврология – от 2006 до сега; Член е на УС на МБАЛ – Благоевград – 2004-2006; Хайделбергска асоциация на младите учени в Европа.



Темата на дисертационния труд на доц. Пламен Цветанов е високо значима и актуална в световен мащаб и у нас като се вземат в съображение следните факти:

1. Мозъчният инсулт (МИ) е една от водещите причини за болестност и смъртност по света. Между Източна и Западна Европа се наблюдават съществени различия по отношение на заболеваемостта, разпространението и смъртността от МИ. Различия в разпространението на някои рискови фактори, по-висока честота на артериалната хипертония и други, биха могли да бъдат причина за по-тежките мозъчни инсулти в Източна Европа. Значими регионални различия са наблюдавани и в Западна Европа. МИ е най-важната причина за заболеваемост и дълготрайна нетрудоспособност в Европа и демографските промени се очакват да доведат до повишаване, както на заболеваемостта, така и на болестността. МИ е също така втора по честота причина за деменция, най-честата причина за епилепсия при възрастни и честа причина за депресия.
2. Захарният диабет е социалнозначимо заболяване с нарастващо значение. Основно значение за нарастването честотата на захарния диабет тип II има затлъстяването, хранителните навици, обездвижването, застаряването на населението, социалният статус, образованието, етническият произход. Според един метаанализ на студия в периода 1998-2004 се оказва, че наличието на метаболитен синдром според критериите на National Cholesterol Education Program (NCEP) увеличава риска за развитие на захарен диабет тип II около три пъти. За България липсват точни данни от епидемиологични проучвания. Според приблизителни изчисления, понастоящем се приема, че честотата на заболяването е около 4 % от населението, като тази оценка е направена въз основа на анализ на различни групи от населението. Вероятно реалната честота на захарен диабет тип II е доста по-голяма. Захарният диабет тип II се свързва с повишена смъртност. Главна причина са сърдечносъдовите и мозъчносъдовите заболявания. Едно от най-големите проучвания в областта на деабета, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) установи, че захарният диабет тип II се диагностицира късно и голям процент от пациентите имат вече настъпили усложнения в момента на поставянето на диагнозата.
3. В този контекст изследването на нови биомаркери в ликвора и серума в острата и хронична фаза на мозъчно-съдовата болест, както и при диабетната полиневропатия би имало важна прогностичната стойност за степента на съдовата увреда.

Представеният за рецензия труд е структуриран съгласно възприетите у нас стандарти за присъждане на научната степен „Доктор на науките“. Дисертационният труд е написан на 181 стр и съдържа въведение – 2 стр., литературен обзор на 63 стр, цели и задачи - на 2 стр., клиничен контингент и методи – на 18 стр., резултати от собствени проучвания - на 25 стр., обсъждане на резултатите – на 29 стр., изводи – 3 стр., приноси – на 3 стр., библиография – на 91 стр. и научни публикации, съобщения и



цитирания, свързани с темата на дисертацията – 8 стр. Книгописът съдържа общо 763 литературни източника, от които 8 от български автори. Дисертацията е онагледена с 14 фигури и 14 таблици.

Литературният обзор е представен подробно и компетентно в четири основни глави. 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 металопротеинази 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 съдоизобразителни 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.

Обзорът представя автора като отлично информиран, критично настроен и задълбочен изследовател, и представлява ценен източник за всеки, който би желал да разшири своите познания в тази област. При представяне на литературата доц. Цветанов показва ерудиция, умело анализиране на достъпните източници и представяне на спорните и недобре изяснени въпроси.

Целта е ясно формулирана и напълно съответства на съвременните научни търсения в това направление. Задачите са конкретни и реалистични. Те са адекватни за решаване на поставената цел. Формулирането им следва логиката на сериозно научно изследване.



Контингентът на изследване включва 245 болни: 188 болни с ИМСБ - 188 /69 болни с остър ИМИ, 68 болни с ИМИ в хронична фаза, 51 болни с асимптомна ИМСБ - АМСБ/; Б. 57 болни със ЗД тип II – 57 /37 болни с ДПНП и 20 болни без данни за ДПНП/. Пациентите са набирани мултицентрово, амбулаторно и от неврологични отделения на област Видин, Плевен, Враца и Ловеч след получаване на информирано съгласие от болните или техните близки.

Методите на изследване са съвременни и разнообразни: клинични методи, неврофизиологични методи, лабораторни изследвания, образни изследвания, невроимунни изследвания и статистически методи.

Резултатите са представени последователно в три раздела, и са добре онагледени с 14 фигури и 14 таблици. В обсъждането дисертантът прави подробен анализ на резултатите от проведените изследвания и умело ги сравнява с тези на други автори. Въз основа на получените резултати доц. Цветанов формулира шест извода, които са логичен резултат от проведеното проспективно проучване. Разработената от автора комплексна методика за определяне на разградните продукти на ЕЦМП показва изразена, болестнозависима 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/AEIgGe снижено при симптомните атеросклеротични плаки. АИМСБ се съпровожда с намаление на IgGAЕАТ 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 IgGAЕАТ 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 EDPСІС имат продължителна увреждаща роля върху стената на мозъчните съдове.



В края на дисертационния си труд доц. Цветанов представя десет приноса на дисертационния си труд, които са разделени в две групи: научно-приложни и научно-практически. Напълно съгласен съм с така формулираните приноси. Значим принос на дисертацията 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. Снизеното 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 напаката. За първи път у нас при болни с ИМИ се установяват: 1/ Разградни продукти на еластина в ликвора и интратекална 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 IgG в серума при хронични болестни процеси в централната /АИМСБ/ и перифернта /ДПНП/ нервна система. 4/ Установени са и комплексно са анализирани корелации на промените в метаболизма на ЕЦМП с електрофизиологични, ултразвукови и КТ показатели при ИМСБ и ДПНП; 5/ 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.

Във връзка с дисертационния труд доц. д-р Пламен Цветанов, дм има шест публикации /1 - в българско и 5 – в международни списания/. В една от тях той е самостоятелен автор, в две е първи, в една – втори и в две – трети и следващ автор. Представил е 4 научни съобщения, 2 от които на международни симпозиуми и конгреси. Представил е справка за общ IF от публикации и цитирания =8,341, а само от цитирания IF= 6,88.

**В ЗАКЛЮЧЕНИЕ** дисертационният труд на доц. д-р Пламен Цветанов Георгиев е плод на дългогодишни изследвания, има социална значимост и е лично дело на автора. Доц. Цветанов е утвърден учен с висок научен авторитет в неврологичната гилдия, който е съумял чрез използване на голям набор от неврологични, неврофизиологични, невроизобразяващи и невроимунни методи да проведе комплексно клиничко-имунологично изследване на метаболизма на екстрацелуларните матриксни



протеини и биомаркерите за съдова увреда при исхемичен мозъчен инсулт и диабетна полиневропатия, в резултат на което е получил редица оригинални резултати и е постигнал значиминаучни приноси.

Предвид всичко гореизложено, давам положително становище и убедено препоръчвам пред членовете на уважаемото научно жури да присъдят научната степен “Доктор на науките” на доц. д-р Пламен Цветанов Георгиев.

ЧЛЕН НА НАУЧНОТО ЖУРИ:

Проф. д-р Ивайло Търнев, дмн

