

## РЕЦЕНЗИЯ

от

**Професор д-р Адриана Иванова Бочева, дм**

Медицински Университет - София, Медицински Факултет,

Катедра Патопфизиология

Относно: дисертационен труд на д-р Красимир Костов Гинев на тема „Патопфизиологична роля на Ендотелин-1 матриксните металопротеинази- 2, -9 и магнезия в развитието и динамиката на съдовите промени при различни степени на артериална хипертензия“ за придобиване на образователната и научна степен “Доктор” в област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, по професионално направление: 7.1. Медицина и докторска програма „Патопфизиология”.

**Научен ръководител:** доц. д-р Анелия Димитрова, дм

**Научен консултант:** доц. д-р Денко Страшимиров, дм

Рецензията е изготвена на основа на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ, чл. 45 ал.1 и 2 от Правилника за развитие на академичния състав на Медицински Университет – Плевен, Решение на Академичния съвет (Протокол № 25 от 05.10.2015г.) и със Заповед № 2082 от 06.10.2015г. на Ректора на МУ- Плевен).

Д-р Красимир Костов Гинев е представил комплект документи на хартиен и електронен носител в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и звания в МУ- Плевен.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси, вкл. съавторство в публикациите на кандидата, с които той участва в процедурата.

### **Общи данни за кариерното и тематичното развитие на дисертанта**

Д-р Красимир Костов Гинев е роден през 1972 год. През 1999г. завършва медицина в МУ-Плевен. Д-р Красимир Гинев работи и специализира психиатрия от 2003 до 2011г. Той специализира в различни области на психиатрията – детска и спешна психиатрия, геронтология и социална психология. Придобива специалност по психиатрия през 2008г.

Преподавател е в сектор „Патофизиология“ към катедра „Физиология и Патофизиология“ от 2011г. в Медицински университет - Плевен. Зачислен е за специализант и докторант по патофизиология през 2012г. и 2013г. респективно. Придобива специалност по патофизиология през м. декември 2015г.

Д-р Красимир Гинев провежда практически упражнения по патофизиология на студенти по медицина и ерготерапия.

Научните интереси на дисертанта са носочени към изучаване на вазоактивни пептиди, матриксни металопротеинази и тяхната роля при съдовото ремоделиране,  $Mg^{2+}$  и съдова регулация, оксидативен стрес на съдовата стена.

Част от получените резултати са в основата на представения дисертационен труд.

Д-р Красимир Костов членува в Българско дружество по физиологични науки, Българския лекарски съюз и European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR).

Според представеното CV дисертантът владее английски и руски език.

### **Актуалност на проблема**

Дисертантът д-р Красимир Костов Гинев е посветил дисертационния си труд на една интересна и интердисциплинарна тема, а именно патогенезата на артериалната хипертензия и нейното терапевтично повлияване. Той е сравнил ефектите на биомаркерите ET-1, MMP-2, MMP-9,  $Mg^{2+}$  и CRP при лека и високостепенна артериалната хипертензия, както и ефектите им при пациенти с есенциална артериалната хипертензия и пациенти с артериалната хипертензия и захарен диабет тип II.

Известно е, че артериалната хипертензия е едно от най-важните социално значими заболявания, поради което превенцията и лечението ѝ са едни от основните приоритети в здравеопазването. Патогенезата на артериалната хипертензия е резултат от нарушения в нервните, бъбречни, хормонални и съдови механизми, поддържащи артериалното налягане. Основно значение има дисбаланса между биологично активните субстанции с вазоконстрикторен (агиотензин II, ендотелин-1, норадреналин, адреналин, вазопресин, тромбоксан A2 и др.) и вазодилаторен ефект (азотен оксид, простагландини I2, E1 и E2, брадикинин и др.). Не без значение в патогенезата на артериалната хипертензия е и повишената активност на симпатико-адреналната и ренин-ангиотензин-алдостероновата система. На този етап има все още неизяснени

патофизиологични механизми, разкриващи нов потенциал в контрола и терапията на артериалната хипертензия.

Ендотелин-1 (ЕТ-1) и магнезия ( $Mg^{2+}$ ) оказват ефект върху съдовия тонус, повлиявайки вътреклетъчната  $Ca^{2+}$  обмяна в ендотелните и съдови гладкомускулни клетки. Те участват в контрола на АН чрез ренин-ангиотензин-алдостероновата система, нервноендокринни механизми, антиоксидантна защита и др.

При хемодинамичен стрес не е ясно как те си взаимодействат и респективно, как повлияват структурно-функционалните особености на съдовата стена. ЕТ-1 и  $Mg^{2+}$  активират и някои вътреклетъчни сигнални пътища, в резултат на което се наблюдава пролиферация на съдовите гладкомускулни клетки и промяна на екстрацелуларните матриксни протеини. Активна роля в процес на съдовото ремоделиране имат матриксните металопротеинази-2 и -9 (ММР-2 и ММР-9).

Различните изоформи на ендотелините и рецепторите им са свързани с регулацията на съдовия тонус и водно-солевия баланс. Те имат значение при възпаление, засягащо съдовата стена при артериалната хипертензия, а също така те стимулират и производството на кислородни радикали (ROS) в ендотелните и съдови гладкомускулни клетки. Възпалението и оксидативния стрес формират порочен кръг в патогенезата на артериалната хипертензия, в която активно участва ЕТ-1.

В регулацията на АН има значение и  $Mg^{2+}$ , който модулира съдовия тонус и реактивността чрез различни механизми. Той е естествен  $Ca^{2+}$  антагонист, потенциращ продукцията на вазодилаторите.  $Mg^{2+}$  променя съдовите отговори към редица вазоактивни вещества. Например, повишените нива на  $Mg^{2+}$  отслабват ЕТ-1-индуцираната контракция, докато понижените нива на  $Mg^{2+}$  я засилват.  $Mg^{2+}$  балансира ефектите на катехоламините при остър и хроничен стрес. Неговият дефицит може да е свързан с развитието и на инсулиновата резистентност, хипергликемия и промени в липидния метаболизъм, които засилват атеросклеротичните промени и повишават съдовата ригидност.

Активна роля в процеса на съдовото ремоделиране имат матриксните металопротеинази (ММРs), които са ензими, синтезиращи се от съдови, възпалителни клетки и тъканните инхибитори на металопротеиназите (ТИМРs).

ММР-2 и ММР-9 разграждат колаген тип IV на базална съдова мембрана, ламинин и еластин, и са основни индуктори на съдовото ремоделиране при артериална хипертензия. Дефицитът на  $Mg^{2+}$  може да повиши активността на ММРs, докато



разграждането на еластиновите влакна може значително да нарасне в присъствие на  $Mg^{2+}$ .

Има данни доказващи връзката между диабета и артериална хипертензия. Честотата при нея е 1.5 до 3 пъти по-висока при диабетната популация, отколкото в групите без диабет. Доказано е, че диабетът е 2 пъти по-чест при пациенти с артериална хипертензия, отколкото при хора с нормално артериално налягане. При метаболитния синдром, хипертензията е основен фактор за повишения сърдечно-съдов риск при болни със захарен диабет тип 2 (ЗД тип II). Ето защо комбинацията от ЗД тип II и артериална хипертензия е наречена „*смъртоносен дует*“. Редица възпалителни маркери (например, С-реактивният протеин) са повишени при пациенти с хипертензия, ЗД тип II и метаболитен синдром, което подсказва, че диабетът и артериална хипертензия са до известна степен и хронични възпалителни заболявания.

Следователно, таргетното съдово увръждане при артериална хипертензия е резултат от медиаторния и нервно-хормоналния дисбаланс, водещи до възпалителен отговор и оксидативен стрес на съдовата стена. Те са причина за развитие на ендотелната дисфункция с доминиране на вазоконстрикторните ефекти и пролиферативния съдов отговор. Първоначално настъпва изразена вазоконстрикция, а впоследствие и стабилно съдово ремоделиране, което трайно повишава АН. Важна патогенетична роля в тези механизми имат ET-1, MMP-2, MMP-9 и  $Mg^{2+}$ , които пряко са свързани със съдовите промени при артериалната хипертензия.

### **Структура на дисертацията:**

Дисертационният труд е написан на **194** страници. Структурата на дисертацията е съобразена със съвременните изисквания: увод, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси, списък на публикации и научни съобщения.

Относно литературата – трябва да се отбележи, че са използвани **375** източника, от които 10 са на кирилица и респективно, 365 на латиница.

**Литературният обзор** е написан ясно и интелегентно. Дисертантът д-р Красимир Гинев завършва обзора със следното заключение:

- ET-1 и  $Mg^{2+}$  реализират ефектите си върху съдовия тонус, повлиявайки вътреклетъчната  $Ca^{2+}$  обмяна в ендотелните и съдовите гладкомускулни клетки, повлиявайки ключовите патогенетични звена на артериалната хипертензия;
- Активирането на някои вътреклетъчни сигнални пътища, води до пролиферация

на съдовите гладкомускулни клетки, промяна в екстрацелуларния матрикс на протеините на съдовата стена;

- Важна роля в тези процеси на съдово ремоделиране имат MMP-2 и MMP-9;
- Все още липсват достатъчно данни за ролята на ET-1, MMP-2, MMP-9 и  $Mg^{2+}$  в развитието на съдовите промени при артериална хипертензия;
- Не е изяснено по какъв начин те си взаимодействат и повлияват структурно-функционалните особености на съдовата стена в условия на хемодинамичен стрес.

От направения анализ на литературните данни става ясно, че:

- няма информация за серумните концентрации на ET-1 при различни степени на артериалната хипертензия, което би дало отговор за патогенетичната им връзка със стойностите на АН;
- не бяха открити проучвания сравняващи серумните концентрации на ET-1 при различни форми на АХ, например при първична (есенциална) АХ и АХ при ЗД тип II;
- това би дало възможност да се разбере каква е неговата патогенетична роля при наличието и липсата на метаболитни съдови промени, както и каква е връзката му със степените на хипертензията при двете форми;
- все още остава неизяснен и въпроса за серумните/плазмените концентрации на MMP-2 и MMP-9 при пациенти с АХ. Според различни литературни данни те могат да бъдат увеличени, нормални или понижени;
- липсва информация за проучвания на серумните концентрации на двете металопроотеинази при различни степени на АХ. Трудността при намиране на точни корелации между концентрациите на MMP-2 и MMP-9 при АХ може да зависи до голяма степен от формата и стадия на хипертензията, което до момента не е оценявано;
- съществуват също противоречия относно серумните концентрации на  $Mg^{2+}$  при АХ. Част от клиничните проучвания показват в някаква степен  $Mg^{2+}$  дефицит, който не е наличен при всички пациенти с АХ. Липсва информация за проучвания на серумните концентрации на  $Mg^{2+}$  при различни степени на артериална хипертензия.

На базата на анализа и изводите от литературния обзор авторът формулира целта и задачи на проведените изследвания.

**Целта и задачите** на дисертацията са ясно и точно формулирани, а именно да се проучи ролята на ET-1, MMP-2, MMP-9 и  $Mg^{2+}$  в развитието на съдовите промени при различни степени на артериална хипертензия.

**Поставените задачи** са коректно формулирани. Използвани са съвременни методи, които позволяват решаването на поставената цел.

#### **Материал и методи**

Дисертантът е събрал достатъчен клиничен материал. Изследвани са **145** лица, от които 110 болни и 35 здрави доброволци. Дисертантът е анализирал две големи групи - пациенти с АХ и с АХ+ЗД втори тип, като във всяка от групите има и подгрупи в зависимост от тежестта на артериалната хипертензия. Коректно са използвани включващи и изключващи критерии за всеки от изследваните контингенти.

Аналитичните методики са описани коректно. Използвани са съвременни методи за определяне на биомаркерите - ET-1, MMP-2, MMP-9,  $Mg^{2+}$  и CRP с цел изучаване ролята им в патогенезата на артериалната хипертензия.

Използваните статистически методи са съвременни.

**Резултатите** са представени логично и са добре онагледени в **6 Таблицы и 152 фигури**.

Дисертантът д-р Красимир Гинев е представил **7 публикации**, от които **1 е в списание с импакт фактор** и **9** участия в научни форуми (2 международни и 7 национални).

На базата на **4 задачи** са представени резултатите, а именно:

1. Резултати от определяне на серумните концентрации на ET-1, MMP-2, MMP-9,  $Mg^{2+}$  и CRP при пациенти с лека и високостепенна есенциална артериалната хипертензия.

2. Резултати от определяне на серумните концентрации на ET-1, MMP-2, MMP-9,  $Mg^{2+}$  и CRP при пациенти с лека и високостепенна артериалната хипертензия със захарен диабет тип II.

3. Сравнителен анализ на концентрациите на ET-1, MMP-2, MMP-9,  $Mg^{2+}$  и CRP при пациенти с есенциална артериалната хипертензия и артериалната хипертензия със захарен диабет тип II.

4. Намерени корелации между изследваните показатели.

**В обсъждането** са анализирани и обобщени собствените резултати на базата на литературните данни, което и позволява съответните изводи.



Дисертантът подчертава, че при есенциална артериалната хипертензия, повишените нива на ET-1 тригерират развитието на хипертензия. Захарният диабет тип II често се придружава от артериалната хипертензия, което рефлектира и до по-тежки усложнения. Наред с това д-р Гинев акцентира, че ET-1 който е мощен вазоконстриктор може да доведе до различни аспекти на диабетната съдова болест.

Показано е, че MMP-9 в отличие от MMP-2 е свързан със съдовото remodelиране при есенциална артериалната хипертензия, като промените в нивата на MMP-9 зависят от тежестта на хипертензия.

Установени са повишени нива на MMP-2 при пациенти с артериалната хипертензия и захарният диабет. Следователно, MMP-2 има значение за съдовите промени и усложненията.

Установено е, че серумните концентрации на  $Mg^{2+}$  са повишени при пациентите с лека и високостепенна есенциална хипертензия. При сравнителният анализ на концентрациите на серумния  $Mg^{2+}$  при пациентите с есенциална артериалната хипертензия и артериалната хипертензия със захарният диабет тип II се вижда, че концентрациите на серумния  $Mg^{2+}$  са достоверно повишени при захарният диабет тип II.

Може да се направи извод, че повишените нива на серумния  $Mg^{2+}$  понижават експресията и активността на MMP-2 при есенциална артериалната хипертензия, особено при високостепенната хипертензия.

Д-р Гинев е представил **8 извода**, които са логично следствие от получените резултати. Считаю, че изводите може да бъдат представени и в по-синтетичен вид.

Приемаю изцяло така предложените **приносите** на дисертационния труд. Те имат не само теоретично значение, но считаю, че биха представлявали интерес и за медицинската практика.

1. Доказано е, че ендотелин-1 играе важна роля в развитието на леката хипертензия при пациентите с есенциална артериална хипертензия, а при захарен диабет тип II е свързан с развитието на високостепенна артериална хипертензия.

2. Установено е, че при пациенти с артериална хипертензия и захарен диабет тип II, концентрацията на CRP корелира със степента на хипертензията.

3. Доказано е, че при артериална хипертензия промените в концентрациите на серумния  $Mg^{2+}$  корелират в обратнопропорционална зависимост с нивата на MMP-2 и MMP-9.

### **Лични впечатление**

Познавам д-р Красимир Костов Гинев от представянията му в редица научни мероприятия, от аprobацията на дисертационния му труд и от проведенния изпит за специалност. Смя да отбележа, че дисертанта се отличава със скромност и отлично владение на материята.

### **Заклучение**

Оценявам дисертационния труд на д-р Красимир Костов Гинев на тема **„Патофизиологична роля на Ендотелин-1 матриксните металопротеинази- 2, -9 и магnezия в развитието и динамиката на съдовите промени при различни степени на артериална хипертензия“** изцяло положително и с настоящата рецензия изразявам дълбокото си убеждение, че дисертацията отговаря на изискванията за присъждане на образователната и научна степен **„Доктор“** на ЗРАСРБ на Пралника за развитие на академичния състав на МУ - Плевен.

Убедено предлагам на уважаемите членове на Научното жури да присъдят на **д-р Красимир Костов Гинев** образователна и научната степен **„Доктор“**.

06. 01.2016г.

проф. д-р Адриана Бочева, дм

