

Рецензия на дисертационен труд: “ПАТОФИЗИОЛОГИЧНА РОЛЯ НА ЕНДОТЕЛИН-1, МАТРИКСНИТЕ МЕТАЛОПРОТЕИНАЗИ-2, -9 И МАГНЕЗИЯ В РАЗВИТИЕТО И ДИНАМИКАТА НА СЪДОВИТЕ ПРОМЕНИ ПРИ РАЗЛИЧНИ СТЕПЕНИ НА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЯ”

## **РЕЦЕНЗИЯ**

**проф.д-р Снежанка Томова Тишева - Господинова, дмн, FESC**

**Ръководител на Катедра “Кардиология, пулмология и ендокринология” - МУ Плевен**

**Относно дисертационния труд „ПАТОФИЗИОЛОГИЧНА РОЛЯ НА ЕНДОТЕЛИН-1, МАТРИКСНИТЕ МЕТАЛОПРОТЕИНАЗИ-2, -9 И МАГНЕЗИЯ В РАЗВИТИЕТО И ДИНАМИКАТА НА СЪДОВИТЕ ПРОМЕНИ ПРИ РАЗЛИЧНИ СТЕПЕНИ НА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЯ” за получаване на образователната и научна степен „Доктор” - ПО НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ „ПАТОФИЗИОЛОГИЯ“, ШИФЪР 03.01.05**

**Дисертант: Д-Р КРАСИМИР КОСТОВ ГИНЕВ**

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА  
КАТЕДРА „ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ“**

Д-р Красимир Костов Гинев е роден през 1972 год. Завършва медицина в МУ-Плевен през 1999г. От 2003 до 2011г. работи и специализира психиатрия. Провежда специализация в различни области на психиатрията и през 2008г. придобива специалност психиатрия.

От 2011г. е преподавател в сектор „Патологична физиология” на Катедра „Физиология и патофизиология” към Медицински университет - Плевен. Има призната специалност и по патофизиология. Провежда практически упражнения по патофизиология на студенти по медицина и ерготерапия.

Дисертационният труд на д-р Красимир Костов Гинев е посветен на важни практически и теоретични проблеми – етиологията и патогенезата сърдечносъдовите заболявания.

Артериалната хипертония е едно от най-важните социално значими заболявания, което е със сложна патогенеза. За развитието ѝ имат принос нарушения в редица нервни, бъбречни, хормонални и съдови механизми за контрол на артериалното налягане. Важен е дисбалансът в синтезата и обмяната на биологичноактивни 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.). Въпреки значителните познания за патогенезата на АХ, все още има неизяснени патофизиологични механизми, които разкриват нов потенциал за контрол и терапевтично въздействие.

Ендотелин-1 (ЕТ-1) и магнезия (Mg<sup>2+</sup>) реализират своите ефекти върху съдовия тонус, чрез механизми, като повлияват вътреклетъчната Ca<sup>2+</sup> обмяна в ендотелните и съдовите гладкомускулни клетки (СГМК). Освен чрез директните си съдови ефекти, ЕТ-1 и Mg<sup>2+</sup> участват в контрола на АН чрез въздействие върху ключови патогенетични звена на АХ, като РААС, невроендокринни механизми, антиоксидантна защита и др. ЕТ-1 и Mg<sup>2+</sup> могат да активират и някои вътреклетъчни сигнални пътища, водещи до

Рецензия на дисертационен труд: “ПАТОФИЗИОЛОГИЧНА РОЛЯ НА ЕНДОТЕЛИН-1, МАТРИКСНИТЕ МЕТАЛОПРОТЕИНАЗИ-2, -9 И МАГНЕЗИЯ В РАЗВИТИЕТО И ДИНАМИКАТА НА СЪДОВИТЕ ПРОМЕНИ ПРИ РАЗЛИЧНИ СТЕПЕНИ НА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЯ”

пролиферация на СГМК и промяна на екстрацелуларните матриксни протеини. В този процес на съдово ремоделиране, активна роля играят матриксните металопротеинази-2 и -9 (ММР-2 и ММР-9).

Диабетът и АХ са взаимно свързани заболявания. Честотата на хипертонията е 1.5 до 3 пъти по-висока сред диабетната популация, отколкото в групи без диабет. Също така е доказано, че диабетът е два пъти по-чест при пациенти с АХ, отколкото при хора с нормално АН. АХ е една от компонентите на метаболитния синдром (МС) и е основен фактор за повишен сърдечно-съдов риск при болните със захарен диабет тип 2 (ЗД тип II). Общите патогенетични звена, през които се реализира ендотелната дисфункция, ремоделирането на съдовете от среден калибър и прогресията на артериалния стифнес и при двата болестни процеса са както променената инсулинова резистентност, така променената активност на най-агресивните ефектори –ендотелин и ангиотензин. Предвид тези факти изследването на ролята на ET-1, ММР-2, ММР-9, Mg<sup>2+</sup> И CRP в процеса на съдово ремоделиране определя актуалността на настоящия дисертационен труд.

### **Структура на дисертацията:**

Дисертационният труд съдържа 194 страници. Състои се от 10 дяла, озаглавени по следния начин:

- Въведение-1 стр
- Литературен обзор 42 стр.
- Цел и задачи-1
- Клиничен контингент и методи на проучването – 11стр.
- Резултати от проучването – 62 стр.
- Обсъждане на резултатите-20стр.
- Изводи-1 стр.
- Приноси-1 стр.
- Списък на публикациите-1 стр.
- Библиография-37 стр.

Считам, че структурата на работата е логично конструирана . **Резултатите** са представени в 6 таблици и визуализирани чрез 152 фигури. Използвани са 375 литературни източника, от които 10 на кирилица и 365 на латиница. Авторът има 7 публикации и 9 участия в научни форуми (2 международни и 7 национални)

### **Литературен обзор**

Целта на литературния обзор е да въведе читателя в съвременните познания по проблема, да набележи липсващите данни и да посочи мотивите за настоящия труд. Обзорът е продукт на творческия анализ на автора върху чужд труд, което трябва да проличи при четенето му. Представеният от дисертанта обзор демонстрира много добро познаване на съществуващата информация и умение да работи с литературни източници. Авторът се фокусира върху неизяснените промени в нивата на ET-1, ММР-2, ММР-9, Mg<sup>2+</sup> и CRP както при различната по тежест хипертония, така и при пациенти съчетанието между двата големи рискови фактора за атеросклероза –АХ и ЗД-II тип.

Рецензия на дисертационен труд: “ПАТОФИЗИОЛОГИЧНА РОЛЯ НА ЕНДОТЕЛИН-1, МАТРИКСНИТЕ МЕТАЛОПРОТЕИНАЗИ-2, -9 И МАГНЕЗИЯ В РАЗВИТИЕТО И ДИНАМИКАТА НА СЪДОВИТЕ ПРОМЕНИ ПРИ РАЗЛИЧНИ СТЕПЕНИ НА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЯ”

### **Цел и задачи и методология на проучването:**

Въз основа на литературните данни вкл. и български опит д-р Костов извежда целта и задачите на дисертационния труд. Целта на проучването е ясно формулирана и конкретна. Задачите са точно формулирани, насочени към постигане на избраната цел. С изпълнението им се достига до конкретни резултати и изводи.

### **Материал и методи:**

В рамките на две години авторът е набрал достатъчно клиничен материал - в отделните проучвания са изследвани общо 145 лица (110 пациенти и 35 здрави доброволци), групирани съгласно съответните протоколи и добрата медицинска практика. Анализирани са две големи групи в отговор на поставените задачи-пациенти с АХ и такива с АХ и ЗД-II тип. Във всяка от изследваните групи има подгрупи в зависимост от тежестта на АХ и здрави контроли. Стриктно са прилагани включващи и изключващи критерии, съвременните клинични, инструментални, лабораторни и статистически методи. Ползвани са съвременни статистически методи, даващи възможност за отчитане на въздействието между много наблюдавани признаци.

Проучването е комплексно по отношение на изучавания обект и предмет, репрезентативно и изчерпателно. Данните от проучването са обработени със софтуерни статистически пакети Statgraphics Centurion XVI и Exel for Windows. Използвани са методи на дисперсионен, корелационен и регресионен анализ. Резултатите са описани чрез таблици, графики и числови величини (средни стойности, медиани, корелационни коефициенти). Степента на корелациите е оценена според корелационния коефициент (r) при 3-степенна скала. За статистически достоверни при различните анализи са приети стойности на  $p < 0.05$ .

### **Резултати от проучването:**

Авторът ги представя в четири основни групи в отговор на поставените задачи.

1. РЕЗУЛТАТИ ОТ ОПРЕДЕЛЯНЕТО НА СЕРУМНИТЕ КОНЦЕНТРАЦИИ НА ET-1 , MMP-2 , MMP- 9, Mg<sup>2+</sup> и CRP ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С ЛЕКА И ВИСОКОСТЕПЕННА ЕСЕНЦИАЛНА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЯ

2. РЕЗУЛТАТИ ОТ ОПРЕДЕЛЯНЕТО НА СЕРУМНИТЕ КОНЦЕНТРАЦИИ НА ET-1 ,MMP- 2 , MMP-9 , Mg<sup>2+</sup> и CRP ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С ЛЕКА И ВИСОКОСТЕПЕННА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЯ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП II .

3. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА КОНЦЕНТРАЦИИТЕ НА ET-1, MMP-2, MMP-9, Mg<sup>2+</sup> и CRP ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С ЕСЕНЦИАЛНА АХ И АХ СЪЧЕТАНА СЪС ЗД ТИП II

4. НАМЕРЕНИ КОРЕЛАЦИИ МЕЖДУ ИЗСЛЕДВАНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ

### **Обсъждане на резултатите:**

Целта на дискусията е да сравнят получените от автора резултати с тези на други изследователи, както и да обсъди и анализира някои различия или нови данни. Това успешно е сторено от автора като анализът е фокусиран върху собствените данни.

Рецензия на дисертационен труд: “ПАТОФИЗИОЛОГИЧНА РОЛЯ НА ЕНДОТЕЛИН-1, МАТРИКСНИТЕ МЕТАЛОПРОТЕИНАЗИ-2, -9 И МАГНЕЗИЯ В РАЗВИТИЕТО И ДИНАМИКАТА НА СЪДОВИТЕ ПРОМЕНИ ПРИ РАЗЛИЧНИ СТЕПЕНИ НА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЯ”

Обсъждането аналитично потвърждава тезата, че при есенциалната АХ, повишените нива на ЕТ-1 дават „началния тласък“ за развитието на хипертензията. При пациентите със ЗД тип II, заболяването често се съчетава с АХ, която води до по-тежки усложнения на диабета. ЕТ-1, който е мощен вазоконстриктор с пролиферативни, профибротични и проинфламаторни свойства, може да допринесе за много аспекти на диабетната съдова болест.

В проучването са изследвани и други два фактора, които могат да повлияят нивата на MMP-2 и MMP-9, а именно стадия и формата на АХ. При леката и високостепенната есенциална АХ данните показват, че с нарастване степента на хипертензията нивата на MMP-9 се понижават, като в ГШ това снижение е почти двойно в сравнение с ГІ. Тоталната активност на MMP-9 при високостепенната есенциална АХ е понижена

Резултатите показват, че серумните концентрации на  $Mg^{2+}$  са повишени при пациентите с лека и високостепенна есенциална АХ в сравнение с нормотензивните контроли. Сравнителният анализ на концентрациите на серумния  $Mg^{2+}$  при пациентите с есенциална АХ и АХ със ЗД тип II в проучването показва, че те са достоверно повишени при ЗД тип II. Изводът, който може да се направи на базата на тези експериментални данни е, че повишените нива на серумния  $Mg^{2+}$  могат да понижат експресията и активността на MMP-2 при есенциална АХ, което е особено изявено при високостепенната хипертензия.

### **Изводи:**

Дисертантът е систематизирал 8 извода в отговор на поставените задачи. Изводите са логично изведени от получените резултати. Смятам, че авторът и изследването му биха спечелили ако изводите бяха представени в по-синтетичен вид.

### **Приноси:**

Приемам оригиналните приноси на дисертанта :

1. Доказва се, че ендотелин-1 играе важна роля за 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 пациентите с артериална хипертензия и захарен диабет тип II, концентрацията на CRP корелира със степента на хипертензията.
3. Получени са доказателства, че при артериална хипертензия промените в концентрациите на серумния  $Mg^{2+}$  корелират в обратнопропорционална зависимост с нивата на MMP-2 и MMP-9.

Рецензия на дисертационен труд: “ПАТОФИЗИОЛОГИЧНА РОЛЯ НА ЕНДОТЕЛИН-1, МАТРИКСНИТЕ МЕТАЛОПРОТЕИНАЗИ-2, -9 И МАГНЕЗИЯ В РАЗВИТИЕТО И ДИНАМИКАТА НА СЪДОВИТЕ ПРОМЕНИ ПРИ РАЗЛИЧНИ СТЕПЕНИ НА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЯ”

Приемам и четирите потвърдителни приноса, свързани с връзката между артериалната хипертензия, захарния диабет тип II и хроничното системно и съдово възпаление

### **Заключение:**

**Дисертационният труд на д-р Костов по своята актуалност и мащабност отговаря на научните критерии за докторска дисертация. Авторът доказва уменията си да разработва и анализира научен при това собствен клиничен материал. Това ми дава основание да предложа на уважаемото Научно жури да гласува позитивно за присъждане на образователната и научната степен „ доктор” на д-р Красимир Костов Гинев**

Плевен

20.12.2015г

Автор: Проф. д-р Снежана Тишева, дмн

