

## **РЕЦЕНЗИЯ**

**НА ДОЦ. Д-Р КРАСИМИР РОЗЕНОВ ГЕНОВ, Д.М.**

**КЛИНИКА ПО НЕРВНИ БОЛЕСТИ, КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ И  
НЕВРОХИРУРГИЯ, ВМА, СОФИЯ**

**Относно дисертационен труд за присъждане на образователна и  
научна степен „доктор”, научна специалност 03.01.19 неврология**

**НА Д-Р БЕХИДЖЕ БАЯЗИДОВА САДАРЗАНСКА - ТЕРЗИЕВА**

**НА ТЕМА:**

**„КОМПЛЕКСНО ПРОУЧВАНЕ НА КЛИНИЧНИ,  
ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧНИ И ИМУНОЛОГИЧНИ МАРКЕРИ ЗА  
ПРОГНОЗА НА РИСКА ОТ КОНВЕРСИЯ НА КЛИНИЧНО  
ИЗОЛИРАНИЯ СИНДРОМ В МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА“**

На основание чл. 28, ал. 3 от Правилника за условията и реда за придобиване на научните степени и заемане на академичните длъжности в МБАЛ „НКБ” ЕАД-София, чл. 26, ал. 3 и от Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в Р България, чл. 30, ал. 3 и от Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в Р България и съобразно Заповед № 292/13.07.2015г. на Изпълнителния директор на МБАЛ „НКБ” ЕАД-София, съм избран за член на Научното жури със задача да представя рецензия на дисертационния труд.

**Д-р Бехидже Баязидова Садарзанска-Терзиева** е родена на 02.06.1974г. През 1998г. е завършила с магистърска степен медицина във ВМИ-Плевен. От началото на 1999г. до началото на 2003г. е специализант по нервни болести в Катедра „Неврология и неврохирургия” в МБАЛ-Плевен. От 01.06.2002г. до 05.04.2003г. е лекар-невролог в МЦ „Асклепий”. От 05.04.2003г. до сега е лекар-невролог в Катедра „Неврология и неврохирургия” – Неврологична клиника, Кабинет Електрофизиология на нервната система в УМБАЛ „Д-р Г. Странски” ЕАД, Плевен, а от

10.03.2009г. до настоящия момент е лекар-невролог в АИПСИМПНБ „Академика” ЕООД-Плевен. През 2003г. придобива специалност по нервни болести. Признати са й професионални квалификации по: „Клинична електромиография” /2006г./; „Евокирани потенциали” /2008г./; „Хомеопатична медицина” /2012г./; „Оператор на компютър” /2005г./. Представила е 10 сертификата за участие в завършени курсове по ЕМГ, ЕП и Магнитна стимулация, невросонография, епилепсия, Good Clinical Practis, за провеждане на клинични проучвания и др., проведени у нас и в Истанбул, както и 2 сертификата за участие в Teaching Course - EFNS /2004г./ и в Международния Дунавски симпозиум за Неврологични науки и Продължаващо обучение, София /2004г./. Участвала е в 1 научно-изследователски проект, спонсориран от МУ в Плевен. Член е на БЛС, Българско дружество по неврология, Асоциация по клинична електромиография и евокирани потенциали, Българско дружество по главоболие, Българска асоциация по епилепсия, Съюз на учените в България, EFNS и Европейска школа по клинична хомеопатия. Д-р Садарзанска-Терзиева владее отлично английски и руски и на много добро ниво - френски език. Има отлична компютърна грамотност.

## **I. Структура и техническо изпълнение**

Дисертационният труд обхваща 195 стандартни машинописни страници и е правилно структуриран. Отделните глави и подзаглавия са надлежно форматирани, което внася яснота и прегледност на материала. Във връзка с дисертацията са цитирани 3 научни публикации и 5 съобщения. Д-р Садарзанска е първи автор на научните публикации и на три от съобщенията. *Обобщено*, структурата на дисертационния труд и самостоятелното участие на дисертанта в изработването му напълно съответстват на процедурните изисквания; техническото изпълнение е на много добро ниво.

## **II. Актуалност, значимост и практическа насоченост на темата**

Темата на дисертационния труд е *актуална* с оглед нарастващото значение на множествената склероза като социално значимо заболяване и на усложненията, водещи до повишена инвалидизация. Налице е засилен научен интерес към изясняване на причините за възникването на клинично изолирания синдром (КИС), който се явява първи клиничен епизод

подозрителен за множествена склероза. Темата е с *практическа насоченост* и работната хипотеза обхваща комплексната оценка на клинични, имунологични и електрофизиологични показатели за оптимален подход при определянето на рисковете от прогресия в МС пациенти с КИС.

### **III. Компоненти на дисертационния труд**

*Литературният обзор* е построен целенасочено и отразява настоящата представа за множествената склероза и клинично изолирания синдром. Голямата социална значимост на множествената склероза се определя от доживотната инвалидност на пациентите в млада и средна активна трудова възраст, сериозно влошава качеството им на живот. Докторантката отдава необходимото внимание на имунологичните промени, на нарушенията на кръвно-мозъчната бариера, на промените в активността на матриксните металопротеинази /ММР/ при МС и регулацията на активността им. Отбелязва приликите и разликите в активността на ММР-2, ММР-3 и ММР-9 при МС и други заболявания. Във връзка с имуногенните им свойства, дисертантката разглежда синтеза и деградацията на основните компоненти на съдовата стена – колаген /предимно тип IV/, еластин и прекурсорът му – тропоеластин, както и формирането на антитела срещу тях. Обсъждат се генетични, клинични и параклинични /ликворни, магнитно-резонански, имунологични, електрофизиологични, биологични/ показатели и фактори от околната среда, които имат прогностична стойност за откриване на болните, застрашени от конверсия на КИС в МС. В дискуссионен аспект се представят становищата за и против лечението на болните с КИС с оглед превенцията на МС. Обзорът завършва с изводи, които подкрепят необходимостта от провеждането на това проучване с оглед определянето на комплекс от маркери, които биха позволили да се идентифицират болните с висок риск от конверсия на КИС в МС.

Анализираните литературни данни касаят пряко идеята и логично обосновават мотивацията за разработване на дисертационната тема, като се правят няколко извода, че най-голяма стойност имат валидизираните МРТ критерии. Комбинираното клинично, електрофизиологично и имунологично изследване на пациентите за установяване на предхождащи и дисеминирани във времето и пространството допълнителни лезии, е рационален диагностичен подход.

**Целта** е ясно формулирана, осъществяването и е базирано на 6 конкретни задачи. **Методите** са добре описани, като е поставен акцент върху клиничния метод, неврофизиологични, невроизобразителни методи, психометрични изследвания, невроофтальмологичен, серологични и имунологични изследвания и статистически методи. След подписване на информирано съгласие са изследвани 50 болни с първи демиелинизиращ епизод и 104 здрави контроли. Участниците в двете групи не се различават по средна възраст. Болните са включвани според строго формулирани включващи и изключващи критерии, преди провеждане на лечение за пристъп или модифициращо хода на заболяването. Болните са разделени на подгрупи според наличието или липсата на оптичен неврит /ОН/, според изходните показатели за антиеластин антитела /АЕАТ/, антиколаген тип IV антитела /АСИВАТ/, антитропоеластин антитела /АТЕАТ/. След 1 година 54% от болните покриват ревизираните критерии на McDonald и съавтори за МС, а 30% - до 5-та година. С КИС остават 16% /8 болни/ от първоначално изследваните. Имунологичните методи включват – определяне на еластин деградационни пептиди /ЕДР/ в серум, СИВДР в серум, АЕАТ, АТЕАТ и АСИВАТ от клас IgG, IgM и IgA в серум и ликвор, концентрации на MMP-9 и тъканен инхибитор на металопротеиназите /TIMP-1/, анти-AGE /късни продукти на гликиране/ антитела в серум. Всички данни са обработени с адекватни статистически методи, което е основание за приемането на направените от проучването изводи.

**Дизайнът на проучването** е правилно построен. Подборът на обхванатия контингент лица по стандартизирани диагностични критерии гарантира надеждността на получените резултати и междугруповите анализи. **Резултатите** са изведени систематично, онагледени са с 32 таблици, 40 фигури, няма припокриване в информацията, която предоставят. Данните са представени последователно в 4 раздела: А. Клинични резултати; Б. Електрофизиологични резултати; В. Имунологични резултати и Г. Психометрични показатели. Представени са демографските показатели на болните от двете групи и контролите както за електрофизиологичните, така и за психометричните показатели. Всички данни са обработени според хода на протичане на заболяването, срока на наблюдението, находките от МРТ. Отразени са промените в отделните параметри и са потърсени корелационни зависимости между тях.

**Обсъждането** включва в обобщен вид оценка на резултатите от дисертационната разработка в съпоставка със съществуващите до момента литературни данни. Изводите са общо 6 и конкретно отразяват в резюме резултатите, свързани с основните и най-важни аспекти на разработката и показват добро познаване и овладяване на материята от дисертанта, позволяващо собствени тълкувания. Установява се, че изследваните електрофизиологични показатели могат да се използват като прогностични маркери за конверсия от КИС в МС. От тях най-надеждни са удължените латентни времена /ЛВ/ на ССЕР при стимулация на n.medianus и n. tibialis при болни с КИС с мултифокален неврологичен дефицит и ранните промени в ЗЕР и ССЕР. Високият риск за развитие на МС при болните с КИС се свързва с констелация, която обединява клиничната оценка за инвалидност с електрофизиологичните показатели и данните от МРТ при първото изследване. При болните с МС и КИС е налице повишена активност на MMP-9 и/или недостатъчна инхибиция от TIMP-1. Така патологично се активира метаболизма на ЕЦМП – колаген тип IV и еластин и се повишават серумните нива на деградационните им продукти и антителата срещу тях. Значително по-висок е рискът за конверсия в МС при болните с повишени нива на АСIVAT от IgG клас и повишена активност на MMP-9. Особено важно е, че промените в психометричните тестове показват съществени корелации с демографските, неврофизиологичните и невроизобразителните показатели.

**Библиографията** е изчерпателна – включва 353 (22 на български и 331 на английски ) базисни и най-нови литературни източници, с което отговаря на изискванията.

#### **IV. Приноси**

Приносите имат научно-практичен и научно-теоретичен характер. Считаю, че основна заслуга на автора е установяването на болестно увеличен метаболизъм на колаген тип 4, положителната зависимост между клиничния ход на КИС и нивата на антителата срещу разградните продукти на колаген тип 4. Освен това се установяват достоверни корелации на психометричните тестове с демографски, неврофизиологични и невроизобразителни показатели, които могат да се използват при оценка на тяхната комбинирана прогностична стойност за определяне на риска от конверсия в МС. Научно – практическите приноси са свързани с разработени имунологични методики за количествено

определяне в серума на болни с КИС и МС на циркулиращи деграционни продукти на метаболизма на екстрацелуларните матриксни протеини колаген и еластин, за абнормно променено съотношение на MMP-9/TIMP-1, както и количествено определяне на основата на ELISA и ACIVAT от Ig G клас при болни с клинично изолиран синдром, като надежден серумен прогностичен маркер в комплексната оценка на риска от конверсия в множествена склероза.

#### **V. Заключение:**

Гореизложеният анализ и оценка на разработката *„Комплексно проучване на клинични, електрофизиологични и имунологични маркери за прогноза на риска от конверсия на клинично изолирания синдром в множествена склероза“* ми дават основание да дам своята *положителна оценка* и да препоръчам на членовете на Научното жури да гласуват положително за присъждане на научната и образователна степен *„Доктор“* на *д-р Бехидже Баязидова Садарзанска-Терзиева*.

20. 08. 2015 г.

гр. София

Подпис:.....

/доц. д-р К. Генов, д.м./