

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертацията **“Изследване ефекта на течните слоеве в миелиновата обвивка върху мембранните свойства на симулирани случаи на демиелинизиращи невропатии”**, представена от **Стефан Мирчев Кръстев**, главен асистент в Медицинския Университет – Варна, докторант на свободна подготовка в Института по биофизика и биомедицинско инженерство при БАН, за получаване на научна и образователна степен “доктор”.

Професионално направление Биологически науки, шифър 4.3 (научна специалност: биофизика).

Рецензент: чл.-кор. Андон Радев Косев, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство – БАН.

Стефан Мирчев Кръстев е роден през 1953 г. и завършва физика в Софийския университет „Св. Климент Охридски“ през 1976 г. и през 1991 г. придобива квалификационната специалност „медицинска и санитарна физика“. От 1985 г. започва преподавателската си дейност като асистент в Медицинския университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна, където последователно е ст. асистент и главен асистент (и в момента). През 2010 г. Ст. Кръстев е зачислен като докторант на самостоятелна подготовка по биофизика в секция „Възбудими структури“ към Института по биофизика и биомедицинско инженерство – БАН с научни ръководители проф. Диана Стефанова, дбн и доц. д-р Негрин Негрев.

В дисертационния труд са включени и обобщени изследванията на Кръстев, публикувани в 4 статии на английски език. Две от тях са публикувани в международни списание с импакт фактор – *Journal of*

Integrative Neuroscience (IF-1,294) и две – в наши научни списания *Comp. Ren. Acad. Bulg. Sci.* (IF-0,219) и *Scripta Scientifica Medica* (приета за печат). Дисертацията е докладвана на 14-тия Европейски конгрес по клинична неврофизиология, 20-25 юни 2011, Рим (публикувано резюме *Clinical Neurophysiology*).

Дисертацията е написана на добър, разбираем български език на общо 106 страници и е илюстрирана с 27 фигури и 3 таблици.

Дисертацията има структура близка до традиционната – увод (литературен обзор), цел и задачи, методи на изследването, резултати, обобщаване на получените резултати, приноси и литература. За разлика от класическата структура липсва раздел „обсъждане на резултатите”, но такива има в някои от частите на раздела „Резултати”, а след него има и раздел „Обобщаване на получените резултати”. Лично аз считам използването на тази структура за удачна, защото съществено улеснява читателя при възприятието на получените резултати и тяхната интерпретация. Дисертацията във всичките си части е написана изключително стегнато и целенасочено.

В дисертационния труд с методите на математическото моделиране и компютърната симулация се изследва възбудимостта на миелинизираните аксони при демиелинизиращи невропатии – болестта на Charcot-Marie-Tooth тип 1A (CMT1A) и хроничната възпалителна демиелинизираща полиневропатия (CIDP – chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy). Тези заболявания водят до необратими поражения на двигателната система и до тежка инвалидизация на болелите, които често са млади хора и дори могат да са и в детска възраст. Изследванията обобщени в дисертацията са изключително актуални поради голямата им социална значимост, липсата на успешно лечение и поради факта, че патологичните механизми не са изяснени в

тяхната цялост. За актуалността на тематиката говори и списъкът с цитирана литература – 164 заглавия, като малко повече от 40 % от тях са публикувани през последните 10 години (след 2001 г.).

Литературният обзор, който е озаглавен „Увод“ макар и кратък въвежда добре обекта на изследванията – миелинизираните аксони с акцент върху мултиламеларния характер на миелиновата обвивка както и аксоналната възбудимост с нейните индикатори използвани в диагностичната електрофизиологична практика. В „увода“ се дава и информация за демиелинизиращите невропатии, които ще бъдат симулирани. Тази информация е кратка, но според мен напълно достатъчна, за да се изведе логично целта на дисертационния труд: „изследване на ефекта на течните слоеве в миелиновата обвивка върху мембранните свойства на симулирани случаи на демиелиниращи невропатии“. За постигане на тази цел са формулирани четири конкретни задачи. Първата задача всъщност е съставна по своя характер и в нея са включени три подзадачи – симулират се три типа системни демиелинизации (интернодална, паранодална и паранодална интернодална). По отношение на втората задача също би трябвало да се отбележи, че тя трябва да се разглежда, като съставена от две различни по своя характер задачи: изследване на трансмембранните акционни, електротонични потенциали и индексите на аксоналната възбудимост без и с отчитане наличието на течните слоеве в миелиновата обвивка. От друга страна третата задача по-същество е идентична с втората, тъй като тя предвижда сравняването на гореспоменатите параметри, а четвъртата задача всъщност е свързана с обобщаване на получените резултати.

В частта „Методи и изследвания“ е разгледан подробно използваният мултиламеларен модел на миелиновата обвивка на

човешки моторни аксони предложен от Stephanova (2001). Дадена е и информация за типовете стимулация на аксона, които се използват за предизвикване на акционни – разпространяващи се потенциали и електротонични – неразпространяващи се потенциали. Описани са и индексите на аксоналната възбудимост и начина по който те се изчисляват.

Първите три подчасти на раздела „Резултати” представят данните получени при моделирането на споменатите по-горе три типа системни демиелинизации. И трите подчасти започват с това как се извършва съответната симуляция и какви са съответните използвани параметри.

Показно е, че при интернодалните системни демиелинизации, течните слоеве в миелиновата обвивка изменят мембранните свойства на човешките моторни аксони. Особено силен е ефектът върху индексите на аксоналната възбудимост. Може да се направи извода, че промените в мембранните свойства са по-големи за акомодативните и адаптивните процеси докато разпространението на акционните потенциали са по-слабо повлияни от наличието на течните слоеве в миелиновата обвивка. Показано е, че при интернодални системни демиелинизации, водещи до намаляване броя на миелиновите ламели и съответните им течни слоеве, се влошава възбудимостта на аксоните. В края на тази първа част на раздела „Резултати” е направено съдържателно обсъждане, като получените резултати са сравнени с наличните данни от експериментални изследвания на пациенти. Направено е и предположението, че намирането на терапия за възстановяване на течния баланс в ремиелинизирана миелинова обвивка би било полезна стъпка при лечението на болестта на Шарко-Мари-Туут тип 1А.

Във втората част на раздела „Резултати” са представени данните за паранодалната системна демиелинизация, симулираща хроничната възпалителна демиелинизираща полиневропатия. Резултатите са до някъде неочаквани и се оказва, че наличието на течните слоеве в миелиновата обвивка води до подобряване на възбудимостта на аксоналната мембрана. При това за разлика от резултатите при интернодални системни демиелинизации, промените в мембранните свойства при отчитане на ефекта на течните слоеве на миелиновата обвивка са по-големи по отношение на процесите на разпространение на акционните потенциали, отколкото за процесите на акомодация и адаптация. В обсъждането в края на този раздел получените резултати са сравнени отново с наличните данни от експериментални изследвания на пациенти. Показано е, че резултатите от числените експерименти съответстват на клинично наблюдаваните нарушения при пациенти с CIDP.

Получени са интересни резултати и при симулациите на паранодални интернодални системни демиелинизации. Установено е, че течните слоеве в миелиновата обвивка не променят мембранните свойства, характеризиращи възбудимостта на човешките моторни аксони, което се дължи на компенсирането на противоположните ефекти на течните слоеве при първите два типа демиелинизация. В случая, когато се симулира едновременно и интернодална и паранодална демиелинизация доминират ефектите на паранодалната системна демиелинизация преди всичко по отношение на мембранните свойства в условията на адаптация и акомодация.

В последната част на раздел „Резултати” е направено сравнение на всичките три изследвани случая на системна демиелинизация, което позволява по-добре да се открие, че ефектът на течните слоеве в

миелиновата обвивка е значимо принципно различен при различните типове системни демиелинизации. Показно е също, че независимо в каква посока са ефектите на течните слоеве (подобряване или влошаване на възбудимостта на аксоналната мембрана) те добре отразяват симулираните невропатии, което е в подкрепа на адекватността на използвания математически модел при компютърната симулация. От тук следва, че получените резултати доизясняват някои от механизмите обуславящи нарушенията при наследствени и хронични възпалителни демиелиниращи невропатии.

В раздел „Обобщаване на получените резултати” са представени изводите, които са организирани в четири части в съответствие с частите на раздел „Резултати” – трите типа системни демиелинизации, които са симулирани и сравняване на резултатите между тях. По принцип изводите са добре формулирани и отразяват адекватно получените резултати. Единствената ми забележка касае последните изводи в първите три части, които имат характер на допускане и мястото им е като част от съответните обсъждания. Тези три извода започват с „Би могло да се допусне...”.

По принцип съм съгласен с формулираните приноси, като и четирите приноси се базират на получаването на нови факти и знания за протичането на процесите на възбуждане в аксоналните мембрани и в частност влиянието на течните слоеве в миелиновата обвивка в норма и при патология.

Представения ми автореферат отразява добре проведените изследвания и получените резултати.

Трябва да отбележа, че познавам от близо работата на Стефан Мирчев Кръстев по темата на дисертацията и за мен не буди съмнение неговия личен принос в разработването ѝ. Той успя бързо да навлезе в

една нова за него тематика а също така в изключително кратки срокове да се справи и с образователната част на работата, полагайки успешно всички необходими изводи.

Заключение: Цялостното ми впечатление от дисертацията е изключително добро. Нямам критични забележки, които по същество да повлияят високата ми оценка на дисертационния труд. Актуалността на тематиката не буди съмнение, а получените резултати имат приносен характер. Изпълнени са и формалните изисквания (дори са преизпълнени) към публикационните изисквания на обобщения в дисертацията материал. Всичко това ми дава основание убедено да препоръчам на уважаемите членове на журито да присъди на **Стефан Мирчев Кръстев** научната и образователна степен “доктор”.

14.11.2011 г. , София

Рецензент:

/чл.-кор. Андон Р. Косев/