

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Стефан Стоилов Костянев, дмн, Ректор на Медицински университет – Пловдив и ръководител на Катедра по патологична физиология, 4000 Пловдив, бул. “Васил Априлов”15А, сл. тел. 032 602 207, GSM 0887 623 776, e-mail: s_kostianev@mail.orbitel.bg.

на дисертационния труд на доц. Маргарита Любомирова Александрова, дм, на тема: „Възпаление и оксидативен стрес при стареене и възрастово-обусловени заболявания”, представен за придобиване на научната степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ” по научната специалност „Биофизика” с шифър 01.06.08.

Дисертационният труд на доц. Маргарита Александрова е посветен на важен молекулен механизъм на клетъчно-тъканното увреждане на организма – оксидативния стрес. Връзката между повишената продукция на активни форми на кислорода и прогресията на различните заболявания е комплексна и недобре проучена. Положителната корелация между стареенето на организма и увеличените вътреклетъчни нива на продуктите на оксидативния стрес, които водят до клетъчна смърт, мутации и формиране на болестни нарушения, правят темата на настоящата разработка изключително актуална.

Дисертационният труд представлява едно мултидисциплинарно изследване на ролята на възпалението и оксидативния стрес при стареене, мозъчен инсулт, артериална хипертония и диабет, с оглед тяхната информативност за клиничната практика. Негово основно достойнство е ранното откриване на възпалителни и оксидативни маркери, които да се използват като прогностични показатели за клиничен изход и леталитет.

Дисертацията е написана на 383 страници и съдържа 74 фигури и 23 таблици. Библиографията се състои от 817 заглавия, 71 от които са от последните 5 години.

Трудът е структуриран съобразно изискванията и включва: Предговор – 6 стр.; Литературен обзор – 145 стр.; Мотивация за провеждане на научното изследване – 2 стр.; Цел и задачи – 2 стр., Материали и методи - 20 стр.; Собствени резултати – 83 стр.;

Обсъждане – 60 стр.; Изводи – 4 стр., Приноси – 3 стр.; Библиография – 39 стр.; Списък на публикациите и съобщенията, свързани с дисертационния труд – 2 стр.; Цитирания на публикациите, свързани с дисертационния труд – 9 стр.

Литературният обзор е задълбочен и целенасочен. Той дава информация, свързана с целите и задачите на дисертационния труд въпроси, а именно: какво е оксидативен стрес и каква е неговата роля при стареене и в патофизиологичните механизми на увреждане при мозъчен инсулт в остър и хроничен стадий; доказателства за наличие на оксидативен стрес от клинични и експериментални проучвания и фактори, допринасящи за неговото възникване при стареене и заболявания; показатели за възпаление и оксидативен стрес, които могат да се използват като потенциални маркери за клиничен изход от мозъчен инсулт; насоки за бъдещи проучвания.

Доц. Александрова прави обширен преглед на литературата, публикувана през последните години относно двояката роля на свободно-радикалните процеси - като сигнални молекули при физиологични процеси и медиатори на клетъчното увреждане. В обзора е отразена и личната позиция на дисертантката, което свидетелства за нейната способност да прави обобщения въз основа на придобити задълбочени познания. Доцент Александрова анализира възможните причини за неадекватната трансляция към клиниката на получената въз основа на експериментални модели информация относно механизмите на мозъчно увреждане след инсулт и недостатъчната ефикасност на лечението с антирадикални агенти. В обзора доц. Александрова е включила и илюстративен материал, в това число собствени хипотетични схеми относно механизма на процесите, водещи до възпаление и оксидативен стрес при стареене и възрастово-обусловени нарушения. Смятам обаче, че главата „Терапевтични стратегии с антиоксиданти през острата и възстановителната фаза на инсулта“, макар и добре представена, натоварва обзора, тъй като не е в пряка връзка с целите и задачите на дисертационния труд. Прави добро впечатление, че всеки раздел от обзора завършва със заключителни бележки, обобщения и насоки за бъдещи проучвания.

Целите и задачите на работата са ясно формулирани и очертават комплексния характер на изследването.

Клиничният материал включва 301 лица, групирани въз основа на стриктно разработени критерии. Използвани са голям набор от експериментални методи за оценка на възпалителния и оксидативен статус на периферната кръв – хемилуминесцентни, спектрофотометрични, спектрофлуориметрични, имунотурбодиметрични. Описанието на използваните методи е подробно и отразява компетентността на доц. Александрова да прилага биохимични и биофизични методи на изследване. Едновременно с биохимичния анализ на кръвта са оценявани и множество показатели за свободно-радикални процеси, което позволява да се направи комплексна оценка на оксидативния статус на периферната кръв на изследваните лица и да се предложат маркери с клинична значимост.

Получените резултати са онагледени с 74 фигури и 23 таблици. Оценен е ефекта на потенциалните рискови фактори за ранен леталитет и неблагоприятен клиничен изход при преживелите инсульта лица. Доц. Александрова е конструирала различни статистически регресионни модели за прогнозиране на клиничния изход от изследваните болестни нарушения. Данните от статистическите процедури са представени точно, което дава възможност за верификация на анализите от други изследователи. Подробно са описани целите на статистическите подходи; изборът на въвежданите в прогностичните модели променливи; приложимостта на отделните процедури; както и начините на идентификация и обработка на силно отличаващите се стойности. С помощта на ROC анализа са оценени дискриминационните качества на моделите по отношение на клиничния риск.

Тук бих искал да посоча, че прогнозата за клиничен изход след инсулт или друго болестно нарушение е фундаментален въпрос и различните изследователи предлагат различни подходи при вземане на клинични решения. Засега тези подходи са приложими главно при оценката на ефикасността на нови терапевтични подходи, а не като прогностични методи за клиничен изход. Според мен една възможна насока за бъдещи изследвания е валидизирането на получените в дисертационния труд резултати с независим комплекс от данни и евентуално последващо използване на възпалителни или оксидативни биомаркери в клиничната практика. Това от своя страна би било важна стъпка при разработката и/или тестването на нови методи за лечение, особено при спонтанен интрацеребрален кръвоизлив, който засега е заболяване без ефективно лечение.

Обсъждането на резултатите е направено задълбочено и компетентно. Разделът е структуриран по схемата за получаване на данните, което позволява логичното достигане до изводите на разработката. Някои от фигурите дисертантката представя като собствени схеми за предполагаеми механизми на участие на възпалителните и оксидативните процеси в патофизиологията на изследваните събития.

Направените 20 извода и 14 приноса правилно отразяват получените резултати.

Приносите, съдържащи се в дисертационния труд могат да се групират по следния начин:

Методични:

Предложен е нов подход за отчитане оксидативната активност на периферни фагоцити в зависимост от типа на клетъчната стимулация и локализацията на радикалообразуването.

Потвърдителни:

Установява се променен редокс-статус на кръвта при стареене, в частност редуцирани антиоксидантни възможности, увеличен вътреклетъчен оксидативен стрес в митохондриите и увеличено ниво на оксидативно увреждане в циркулацията на възрастните индивиди;

Показано е, че С-реактивният протеин е независим прогностичен индикатор на преживяемостта след инсулт. От гледна точка на традиционните рискови фактори, той е модифицируем фактор, чието ниво може да се контролира посредством медикаментозна интервенция и промени в начина на живот, особено при лица с повишен риск от инсулт.

Намерени са положителни корелационни връзки между показателите за липидна пероксидация и броя периферни левкоцити, от една страна, и размера на инфаркта и степента на инвалидизация след мозъчен инсулт, от друга.

Установено е, че про/антиоксидантният баланс на кръвта при хипертензивни диабетици е нарушен, което предизвиква увеличено оксидативно увреждане на липиди в кръвта.

Оригинални:

При стареене и мозъчен инсулт в остър и хроничен стадий са изследвани динамично множество показатели от про/антиоксидантния статус на периферната кръв, което в съчетание с прецизно събраните клинични данни за болните, позволява получаването на резултати с клинична и прогностична насоченост.

За първи път е показано, че стареенето модулира само екстрацелуларния дял на медиацията от fMLP- и F_c-рецепторите оксидативен отговор на периферните фагоцити.

При болни с исхемичен инсулт се установява, че опсонин-зависимата екстрацелуларна оксидативна активност на периферните фагоцити е индикатор за тежестта на неврологичния дефицит и нивото на инвалидизация.

Оксидативният маркер (ROOH) в серума е предложен за първи път като независим прогностичен показател за неблагоприятен клиничен изход след хеморагичен инсулт.

Установени са независими прогностични фактори за когнитивен упадък в хроничен стадий, отчитайки три нива на когнитивния статус.

Разработени са схеми на предполагаеми механизми на увреждане при двата вида инсулт, с акцент върху възпалението и оксидативния стрес.

Публикационна активност:

Резултатите от дисертационния труд са отразени в 15 публикации с общ импакт фактор 12.85 и индивидуален импакт фактор 6.73, в 14 (93.3%!) от които Александрова е първи автор. Значимостта и актуалността на темата се доказва чрез отзвук на публикациите в научната литература – те са цитирани 123 пъти от чуждестранни изследователи, повечето в списания с импакт фактор. По аналогична тематика са и всички трудове на доц. Александрова, които са с общ импакт фактор 23.19, а общият брой на забелязаните цитирания е 208.

Заклучение:

Дисертационният труд представлява задълбочено и комплексно изследване на оксидативния стрес и неговите патофизиологични последствия. Получените данни сочат, че хроничното нискостепенно възпаление и оксидативният стрес в циркулацията са потенциалната връзка между нормалното стареене и патогенезата на възрастово-обусловените заболявания. Представата за съществуването на такава връзка повдига ключовия въпрос за това къде да бъдат концентрирани бъдещите усилия - върху лечението на възрастово-обусловените заболявания или върху забавянето на стареенето посредством обезпечаването на здравословен начин на живот.

Представеният дисертационен труд отговаря напълно на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение, както и на изискванията на Правилника за развитието на академичния състав в МУ-Плевен.

Отличното познаване на литературата по темата, прилагането на широк набор от експериментални и статистически методи, добре формулираните и изпълнени задачи, задълбоченият анализ на получените резултати и научна продуктивност ми дават основание да препоръчам на уважаваните членове на Научното жури да присъдят на доцент Маргарита Любомирова Александрова, дм, научната степен „Доктор на науките” .



06.03.2012 год.

Проф. д-р Стефан Костянев, дмн