

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационния труд на доц. Маргарита Любомирова Александрова, д.м. на тема: **„Възпаление и оксидативен стрес при стареене и възрастово-обусловени заболявания“** за присъждане на научната степен *„Доктор на науките“* по научната специалност *„Биофизика“* (01.06.08).

Рецензент: проф. д-р Иван Петров, дмн
Началник Неврологична клиника при
Медицинския институт - МВР

Представеният за рецензиране дисертационен труд на доц. Маргарита Александрова проучва ролята на възпалението и оксидативния стрес като механизми, лежащи в основата на стареенето и развитието на възрастово-обусловени заболявания, в частност исхемичен и хеморагичен мозъчен инсулт и артериална хипертония и захарен диабет. Темата на разработката е актуална предвид застаряването на населението на планетата, експоненциалното нарастване на честотата на възникване на мозъчно-съдови инциденти с възрастта и социалната значимост на инсулта като основна причина за дълготрайна инвалидност и леталитет. Въпреки, че стареенето е известен рисков фактор за много хронични заболявания, взаимодействието между него и възрастово-свързаните заболявания в литературата не е задълбочено проучено и системно изследвано. Факторите, които са определящи по отношение на процесите на възникване на невронална смърт след мозъчен инсулт също не са

напълно изяснени.

Дисертацията е написана на 383 страници в традиционен формат и има следната структура: 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 и обсъждане – 72 стр.; Изводи – 4 стр., Приноси – 3 стр.; Библиография – 39 стр. Разработката съдържа 74 фигури и 23 таблици. Резултатите от дисертационния труд са публикувани в 15 научни статии с импакт фактор 12.853, в 14 от тях доц. Александрова е първи автор. Отбелязани са 123 цитата на включените в дисертацията публикации, много от които в списания с импакт фактор.

В литературния обзор е направен задълбочен преглед на множество изследвания, публикувани в литературата за ролята на оксидативния стрес като патофизиологична основа за системно възпаление, което от своя страна може да се разглежда като свързващо звено между нормалното стареене и патологичните процеси. Приведени са съвременни експериментални и клинични данни в подкрепа на хипотезата за увеличено образуване на активни форми на кислорода в организма при стареене и мозъчен инсулт (исхемичен и хеморагичен). Разгледани са потенциалните фактори, допринасящи за възникването на оксидативен стрес, както и възможните терапевтични стратегии и перспективи. Детайлно в обзора са приведени доказателства от литературата, които показват, че възпалението и оксидативният стрес причиняват увреждане не само през острата, но и в хроничната фаза на инсулта. Нещо повече, проучена е ролята на възпалителните и оксидативни механизми в патофизиологията на постинсултните когнитивни нарушения в остра и

хронична фаза, които редуцират шансовете за възстановяване на болните. Доц. Александрова не само е описала и анализирала публикуваните в литературата данни по проблема, но е направила обобщения и е разработила хипотетични диаграми за предполагаемите механизми, водещи до възпаление и дисбаланс в редокс-статуса на организма. Специални раздели от обзора са посветени на потенциални възпалителни и оксидативни биомаркери за клиничен статус и изход от инсулта. Тук бих искал да отбележа, че независимо от изложените достойнства на обзора като цяло, той би могъл да се намали по обем, тъй като включва твърде много материал, част от който няма пряко отношение с целите и задачите на работата.

Литературният обзор логично води до нерешените проблеми, които изискват целенасочени изследвания и са предпоставка за формулиране на конкретни цел и задачи за изпълнение. Последните могат да се обобщят в следните направления: изследване на молекулната база на промените във фагоцитната функция при стареене и възрастово-обусловени заболявания, в това число промени в кинетиката на процеса на радикалообразуване от клетките; промени в про/ антиоксидантния статус на периферната кръв като функция на възрастта и пола и при заболявания; установяване на независими възпалителни и оксидативни прогностични фактори за тежестта на постинсултния неврологичен дефицит и клиничен изход; роля на възпалението и оксидативния стрес за задълбочаване на съдовите увреждания на лица със съдови рискови фактори без наличие на съдов инцидент.

За реализирането на поставената цел и задачи е извършена значителна по обем изследователска работа, включваща използването

на разнообразни лабораторни методи (съвременни и стандартни) за оценка на различни аспекти от възпалителния и оксидативен статус на организма. Методите са описани подробно и позволяват да бъдат възпроизведени и от други изследователи. Изследвани са общо 301 лица, от които 83 – клинично-здрави доброволци, 199 – болни с мозъчен инсулт (исхемичен и хеморагичен) и 19 – болни със захарен диабет и артериална хипертония. Значителна част от пациентите с инсулт са проследявани динамично през острия и хроничен стадий на болестта. В работата са следвани добре обосновани критерии за подбор на пациентите. Болните са стратифицирани по групи и подгрупи в зависимост от тежестта на неврологичния дефицит, нивото на инвалидизация и фазите на болестта. Използвани са международно признати неврологични скали за оценка на неврологичния статус, които са надеждни и възпроизводими. Проспективно за всички болни са записвани множество данни, в това число демографски характеристики и рискови фактори за инсулт, неврологични и клинични показатели. Прилаган е широк спектър от съвременни статистически методи при анализа на връзката между клиничните променливи и биохимичните показатели.

Резултатите са представени нагледно в 74 фигури и 23 таблици и описанието им е много подробно. Навсякъде са приведени данни от статистическите анализи, съпътствани от обяснения относно причините за тяхното прилагане. В дисертацията са разработени няколко прогностични модели, чиито ограничения и ниво на приложимост са детайлно анализирани. Приведени са също данни относно валидизирането на моделите.

Бих искал да спомена, че прогнозирането на изхода от мозъчен инсулт на ниво отделен пациент е сложен процес. В настоящата разработка изследванията са проведени с цел установяването на потенциалните факторите, повлияващи изхода от инсулта на ниво група. Това не би следвало да се разглежда като недостътък на работата, тъй като установяването на надеждни и независими прогностични фактори за клиничен изход е важно при стратифицирането на пациенти, които биха имали полза от спешна терапия и вторична профилактика. Потвърждаването на резултатите с големи групи болни може да позволи използването на някои от установените независимите предиктори като критерий за подбор на пациенти с инсулт при включване в проучвания, целящи тестването на различни терапевтични подходи. Тъй като моделите използват комплексни уравнения за предсказването на изхода, една бъдеща насока за продължаване на проучванията е тяхното опростяване и включване на независимите прогностични фактори в стандартни скали за оценка на клиничния изход, подобни на тези, използвани текущо в рутинната клинична практика. Едно друго достойнство на дисертацията е, че при анализа на прогностичните резултати е оценен и ефектът на потенциални рискови фактори, които имат отношение към краткосрочния и дългосрочния изход от инсулта, като хипергликемия и високо кръвно налягане, които в същото време са модифицируеми рискови фактори. Макар че по последни данни за лечението на инсулта, в частност на интрацеребралния кръвоизлив, да се препоръчва корекция на хипергликемията и високото кръвно налягане през острата фаза на болестта, влиянието на такива

въздействия е все още недостатъчно проучено, а публикуваните резултати са често противоречиви.

Ще изброя някои по-важни оригинални приноси на дисертационния труд:

- Установените независими прогностични показатели за ранен леталитет и неблагоприятен изход са оценявани в кръвта на пациентите при постъпване в болницата и са достъпни за бързо определяне. Този факт е от значение, тъй като процесът на невронална смърт започва още с възникването на инцидента, продължава часове и дори дни, а загиналите неврони не могат да бъдат регенерирани. Следователно е важно да се предприема спешна терапия през първите часове след инцидента.

- Възпалителни реакции с участие на неутрофили, активирана микроглия и продукция на провъзпалителни цитокини формират критичен аспект от патологията на инсулта, водеща до тъканно увреждане и неврологичен дефицит. След допълнително уточняване, установената позитивна корелационна връзка между екстрацелуларното образуване на активни форми на кислорода от периферни фагоцити и тежестта на неврологичния дефицит и ниво на инвалидизация може да се окаже полезна при отчитането на рисковете за морбидност на мозъчно-съдовата болест.

- Важен според мен принос е, че нивото на оксидативен маркер в серума би могъл да бъде независим прогностичен фактор за клиничния изход от спонтанния интрацеребрален кръвоизлив при преживелите инсулта лица.

- Установено е, че редица базови характеристики на болните са изключително сигнификантно свързани с клиничния изход от инсулта.

Би могло да се помисли върху разработването на прогностичен алгоритъм, който наред с рутинно използваните показатели за изход като обем на хематома, локализация, възраст и др., да включва също така възпалителни и оксидативни маркери.

•Предимство на работата е, че изследванията са фокусирани не само върху острата фаза от патологичния процес, но и върху дълготрайния клиничен изход. Показано е, че лицата със завишено серумно ниво на hs-CRP (>22.4 mg/l) е по-вероятно да имат по-ниска преживяемост след инсульта дори и след корекция на данните за пол и възраст. Установено е също така, че hs-CRP е независим прогностичен фактор за когнитивен упадък на първата година след инсульта, отчитайки различни нива на когнитивния статус. Искам да отбележа, че hs-CRP е преди всичко маркер за заболяемост в общ аспект, а не на самото съдово заболяване. В бъдеще е важно да се обърне внимание на потенциалната патогенетичност на високите серумни нива на CRP при лица със значим обем на лезията, при които акутно-фазовият протеин чрез последващо активиране на комплемента може пряко да участва в задълбочаването на мозъчното увреждане.

Имам някои забележки, свързани с неточности в стила и използваната терминология, които като цяло са несъществени и не намаляват достойнствата на дисертацията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научните проучвания в дисертационния труд на доц. Маргарита Александрова показват, че оксидативният стрес и иницираните от него увреждания са неразделна част от патофизиологичните механизми на старенеето и възрастово-обусловените заболявания. Оксидативно увреждане на липиди, променени антиоксидантни

възможности на кръвта и левкоцитни функционални алтерации са установени при стареене, инсулт през остра и хронична фаза, както и при артериална хипертония и захарен диабет. Освен това, в настоящата работа са идентифицирани възпалителни и оксидативни маркери, които са значимо свързани с високата смъртност и неблагоприятен клиничен изход след мозъчен инсулт. В този смисъл дисертационният труд е актуален, написан на високо научно ниво и може да служи като основа за бъдещи научни изследвания, тъй като комбинацията от клинична оценка в остър стадий и биохимични показатели, в това число надеждни прогностични фактори за клиничен изход и смъртност е необходимо условие за обезпечаването на подходящо лечение на болните, както и за разработването на нови терапевтични подходи.

Наукометричните показатели на доц. Александрова надхвърлят заложените критерии и показатели от Приложение 1 в Правилника за развитие на академичния състав при МУ-Плевен. Предвид актуалността на научната разработка, големия обем клиничен материал и лабораторни изследвания, задълбочената интерпретация на резултатите, оригиналността на научните приноси, научните публикации и цитирания и всички останали материали по откритата процедура за защита, предлагам на Почитаемото Научно жури да присъди на доц. Маргарита Александрова, д.м. научната степен „Доктор на науките“.

09.03.2012 г.
София

Рецензент:

