

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Диана Христова Петкова, д.б.н., Институт по биофизика и биомедицинско инженерство, БАН

във връзка с обявения конкурс за професор по научната специалност Биофизика (01.06.08) за нуждите на катедра „Химия и биохимия, физика и биофизика” за нуждите на сектор „Физика и биофизика” при Медицински Университет- Плевен
публикуван в ДВ бр. 40/29.05.2012 г

Биографични данни за кандидата

В конкурса участва единствен кандидат доц. Маргарита Александрова, дбн. Кандидатката е родена през 1963 г. в г. Плевен. През 1977 г. завършва Пловдивски Университет „Паисий Хилендарски” специалност Физика. През 1990 г. спечелва конкурс за асистент по биофизика към Катедра „Медицинска физика и биофизика”, към МУ-Плевен. От 1991 г. до 1994 г. придобива специалност Биофизика към МУ-София. След това е повишена постепенно в старши и главен асистент към същата катедра. Доц. Маргарита Александрова е получила образователната и научна степен „Доктор” през 2005 г след защита на дисертационен труд на тема „Оксидативна активност на левкоцитите, антиоксидантна защита и липидна пероксидация в кръвта на болни с мозъчен инсулт”. През 2007 г. е избрана за доцент към Департамента за езиково и специализирано обучение МУ-Плевен, където работи и до сега като Директор на този сектор. В 2012 г. придобива научната степен „Доктор на науките” след защита на докторат на тема : „ Възпаление и оксидативен стрес при стареене и възрастово-обусловени заболявания”.

Доц. Маргарита Александрова е повишавала неколккратно своята квалификация чрез различни курсове като : квалификационен курс по медицинска педагогика; следдипломен курс „ Антиоксиданти – превенция и здравословно стареене” при МУ-София.

Научна дейност на кандидата

През цялата си научна кариера доц. Маргарита Александрова е публикувала 127 научни труда, от които за конкурса е представила 92, както следва : 9 статии в международни списания с ИФ ; 1 публикация в международно списание без ИФ; 14 статии в български списания, от които 1 с ИФ; 8 доклада в пълен текст; една глава от книга; 4 учебника и научни помагала. Пълният брой научни статии през цялата и

научна кариера са 50 с общ ИФ 23,403. Резултатите от изследванията са представени и на 72 научни форума у нас и в чужбина. В половината от публикациите кандидатката е първи автор, а в 5 е последен, което доказва основното участие на кандидатката в изследванията въз основа, на които са създадени научните трудове.

Публикациите са цитирани 247 пъти основно от чуждестранни учени. Трябва да се отбележи, че има публикации, които са с много висока цитируемост, което е индикация за важността и стойността на получените резултати. Искам да отбележа статиите публикувани в *Free radical biology and medicine* (2005), която е цитирана 83 пъти в научни статии, 11 пъти в дисертации в чужбина и 3 пъти в дипломни работи, които са изработени също в чужбина, а останалите цитирания са в списания с общ ИФ-114,457. и статията в *Journal of clinical neuroscience* (2004), която е цитирана 53 пъти с общ ИФ-53,127, и 5 пъти в дисертации и дипломни работи в чужбина.

Основните научните трудове на доц. Маргарита Александрова са свързани с изучаване участието на периферните фагоцити в молекулните механизми на оксидативния стрес едно много актуално направление в медицинската и биологическата наука, тъй като е известно, че тези процеси са в основата на редица патологии – рак, неврологични заболявания, образуването на атеросклеротични плаки, инфаркт, промени свързани с физиологичното стареене на организмите, възпаление. За тази цел са оптимизирани условията и методите за хемилуминисцентно регистриране на оксидативната активност на периферните фагоцити. Специално внимание е обърнато на корелацията между функционалното състояние на периферните фагоцити при различни патологии и физиологично стареене с цел създаване на оксидативни маркери с прогностично и клинично значение, както и ефекта на нестероидни противовъзпалителни терапевтици върху оксидативната им активност.

За този конкурс ще рецензирам само публикациите, които не са включени в двете дисертации на кандидатката.

Основните научни приноси на доц. Александрова в публикациите, с които кандидатства в този конкурс могат да се разделят на следните основни групи:

(Представените номера са от приложения списък за научните трудове на кандидата)

А. Хемилуминисцентно мониториране и анализ на оксидативната активност на периферни фагоцити

- Предложен е метод за корекция на регистрираната хемилуминисценция при използване на многокуветна апаратура, който отчита промяната в интензитета по време на регистрацията и позволява възстановяване на липсващите данни (105,107).
- При изследване на луминолова хемилуминисценция на фагоцити и еритроцити в кръвни проби е изведен корелационен фактор за нормиране на луминисценцията отчитащ броя на фагоцитите и абсорбцията на еритроцитите , установен е диапазона на клетъчната концентрация на кръвта, за който той е валиден и възможността за унифициране на хемилуминисцентния метод при сравнение на оксидативната активност на фагоцитите при различни проби (72).
- Направена е количествена оценка на ефектите на специфични величини за използваната методика за регистрация на кинетика на луминоловата и нативна хемилуминисценция като: време и вид на разбъркване на инкубационната смес; количество на използвания стимулант; разреждане на кръвните проби; значението на отделните съставки на кръвта с цел правилно интерпретиране на получените резултати и извличане на максимална достоверна информация за скоростта на активиране на фагоцитите, и оксидативната им активност при сравнение на различни видове кръвни проби с различно съотношение между кръвните клетки (59,65,75,109,115).
- Създаден е нов метод за анализ на оксидативната активност на неутрофили въз основа на тоталния хемилуминисцентен отговор. При провеждане на изследванията се приема, че хемилуминисценцията зависи само от броя на идентичните хемилуминисцентни центрове като броя на клетките се пренебрегва. Кинетичната крива на хемилуминисценцията е представена като съвкупност от три компонента от нелинейни разпределения от Поасонов тип. За пресмятане на получените данни са използвани специализирани компютърни програми SYSTAT и PEAKFIT. Чрез този метод може да се получи информация как клетките реализират своя отговор и по какъв механизъм. Този модел е използван за предсказване функционалните състояния на стимулирани левкоцити при различни клетъчни процеси и са оценени едновременно протичащите процеси на извънклетъчното и вътреклетъчното генериране на активни форми на кислорода от PMNL (36,37,49,74,77,108).

Б. Изследване функционалното състояние на периферни фагоцити

- Установена е корелация между кинетиката на хемилуминисценцията и функционалните състояния на фагоцитите при различни патологии. Предсказани са две нови функционални състояния – „ефективно” и „ възстановяващо” (39,85,97).

- Определени са експерименталните условия за разграничаване на праймерните от непраймерните фагоцити в кръвта с цел предсказване на развитието на патологията въз основа на оксидативната им активност (62).

В. Изследване на про/оксидантния статус на кръвта при физиологично стареене

- Доказана е корелация между възрастовите промени и нивото на сулфхидрилните групи в кръвта. Използвайки експерименталните данни е създаден линеен регресионен модел за оценка на промените в прооксидантния статус с възраста. При сравнение на представители от двата пола се установени и полово обусловени различия (57,58).

Г. Изследване на про/антиоксидантния статус на кръвта при патологични състояния.

- Предложена е хипотеза за участието на процесите на оксидативен стрес при промените в съдовите нарушения при инсулт и вероятността от повторен мозъчен излив (67). Установено е, че серумните нивата на С- реактивния протеин и липидната пероксидация могат да предскажат опасност от летален изход при хеморагичен инсулт. За пръв път е предложено нивата на ROOH да бъдат използвани за прогностичен маркер за степента на увреждане и инвалидизиране на претърпелите инсулт (43, 51). Проведените изследвания за оценка на оксидативния статус на пациенти с исхемичен инсулт с цел създаване на прогностични маркери на основата на оксидативната активност на кръвта и степента на увреждане не са доказали корелация (119, 122), но са установени корелации с други кръвни показатели като С-реактивния протеин. Направена е връзка между възпалителните и оксидативните механизми при проява на патологични промени след мозъчен кръвоизлив (54,67)

- Установена е зависимост между продукцията на свободни радикали от неутрофилите и появата на диабет и липса на такава при зимозан индуцираната поява на свободни радикали. (56, 60,90).Маркерите за възпаление могат да служат като прогностичен маркер за оценяване на възможността за инфаркт или инсулт при диабетици с хипертония (52,60,92).

- Демонстрирана е взаимовръзка между степента на постоянна злоупотреба с алкохол и завишените нива на С-реактивния протеин, което предполага лош клиничен изход при мозъчен кръвоизлив (53).

- Изследването на про/антиоксидантната активност на пациенти с различни хематологични патологии доказва повишена липидна пероксидация и понижен антиоксидантен статус в кръвта на пациенти с пернициозна анемия. Тези резултати се обясняват с прооксидантните свойства на повишеното ниво на неутилизирано желязо в еритроидните клетки и в кръвта (45,82,91,111). Подобна картина на вътреклетъчен и

извънклетъчен оксидативен стрес е наблюдавана и при рефрактерна анемия. При тази патология свободните радикали атакуват еритроцитните мембрани и се предлага терапия с антиоксиданти и десферал (40,81, 93, 114, 146). При желязо дефицитна анемия и таласемия отново се установява намален капацитет на антиоксидантната система и възникване на оксидативен стрес (40, 78,94,96,110,112). Следователно се предлага единна теория за етиологията на различните видове патологични анемии на основата на про/антиоксидантния статус на кръвта и нейните елементи.

- При изследване на оксидативната активност на кръв от пациенти с бъбречна недостатъчност е установена корелация между намалението на антиоксидантния потенциал на кръвта и степента на развитието на патологията. Най-ниски стойности са установени при пациенти, за които е необходима хемодиализа. Промените корелират с настъпващата анемия и се предлага да се използват при терапията вещества с антиоксидантна активност (38, 73, 76,79,95,106,113).

- Чрез хемилуминисцентно изследване на плеврални изливи с различен произход е доказано, че отношението между времената на достигане на пика на хемилуминисценцията на пунктантната проба и кръвната проба е специфична величина за произхода на плевралния илив и може да се използва като диагностичен маркер за доказване на етиологията на излива (48,83,89,90,118,121,123). При белодробен абсес е доказано генериране на извънклетъчни активни форми на кислорода при третиране на кръвни проби със стимулант за разлика от тези на здрави пациенти(47,86,87).

Д. Ефект на нестероидните противовъзпалителни средства върху оксидативната активност на периферни фагоцити *in vitro*

При изследване на ефекта на пероксидама върху продуцирането на активни форми на кислорода от стимулирани фагоцити чрез определяне на промените в хемилуминисценцията на тотална кръв е установен дозо-зависим инхибиращ ефект върху вътреклетъчната и извънклетъчната зимозан – стимулирана хемилуминисценция. Доказано е, че пероксидама инхибира първата фаза на извънклетъчната компонента, а от друга страна слабо повишава вътреклетъчната компонента, което вероятно се дължи на индуцираното от него освобождаване на вторични месенджери. Изказано е предположението, че антивъзпалителният ефект на терапевтика се дължи на дозозависимо инхибиране на извънклетъчното генериране на супероксиди в ранните етапи на активация на фагоцитите, но винаги проявява своята прооксидантна активност при наличие на пероксидаза от храна в средата (41,63,84,88,124).

Е. Съдово-протективен ефект на селен и цинк в диетата в експериментални животни

- Проследен е ефекта на обогатената с цинк диета върху активността на Cu/ZN зависимата супероксид дисмутаза в еритроцити, аорта, миокард, бъбреци, черен дроб и панкреас, систоличното налягане на кръвта, нивото на липидните пероксиди, нивото на холестерола и триглицеридите при плъхове с високо кръвно налягане. Доказано е повишение на активността на супероксид дисмутаза при повишени нива на цинк в диетата, намаление на систоличното налягане, намаление на липидните пероксиди. Zn променя и липидния профил. Така е установено, че Zn има много важна роля при регулация на систоличното налягане и при поддържане на анти-оксидантните процеси при хипертонични експериментални животни. Установено е и намаление на анти-AGE антителата. (42,64,99).

- Изследването на ефекта на съдържанието на селен в диетата върху липидната пероксидация при плъхове с високо кръвно налягане е доказало намаление на оксидативния стрес и анти- AGE антителата. Предлага се увеличение на селена в диетата с цел увеличение на антиоксидантите в кръвта, подобряване на функцията на ендотелната система и намаление на увреждането в органите предизвикано от хипертонията (44,63,103,126).

- Доказано е, че селена реализира своята антиоксидантна функция чрез стимулиране експресията на глутатион-пероксидазите (52). Установено е, че плъхове с нормално кръвно налягане са по-чувствителни към дефицита на селен, а хипертоничните плъхове са по-чувствителни на повишените нива на селен в диетата. Нивата на селен оказват влияние и върху нивата на анти- AGE антитела в серума (44,55,101).

Трябва да се отбележи, че хемилуминисцентните изследвания не са самоцелни. Те са проведени за установяване на диагностични маркери за различни патологии. Авторката си е поставила задача не само да установи дадени корелации между протичане на патологията и хемилуминисценцията, но и да установи молекулните механизми, на които се дължат тези промени с цел да създаде хипотези за етиологията и развитието на дадена патология. Това е позволило на авторката да предложи, някои терапевтици за лечение на изследваните от нея патологии.

Доц. Маргарита Александрова е била член на 1 договор и ръководител на два договора финансирани от МУ-Плевен. Бройката на договорите е малка по обективни причини, защото е член на Комисията по финансиране на научно-изследователски проекти при МУ-Плевен и няма право да участва в проекти.

Преподавателска дейност

Кандидатката има забележителна преподавателска дейност . Учебната й натовареност се изразява в 76 часа лекции и 208 часа упражнения по информатика и медицинска физика към Медицински колеж МУ-Плевен, обучение на английски и български език на студенти медици, подготвителен езиков курс на английски и български за студенти медици, изпити на кандидат - докторанти. Общият брой часове за последните три учебни години в МУ-Плевен възлизат на 1858, 56 часа. Разработила е 5 учебни и лекционни курса – „Обща физика“, „Медицинска физика“ и „Биофизика“ на английски език, „Медицинска физика и апаратура“ и „Информатика“ на български език, както и упътвания, и изпитни тестове към съответните курсове. Представила е едно ръководство по биофизика, 2 упътвания и тестови задачи по обща биофизика, медицинска физика и биофизика. И четерите издания са на английски език. Като консултант участва в ръководството на един докторант и е била научен ръководител на студенти от Медицинския факултет, МУ-Плевен. Рецензирала е статии за международни списания и научни проекти у нас и в чужбина. Била е избрана за член на научни журита неколkokратно.

Доц. Александрова наред с научно-изследователската си работа има и административна активност като Директор към Департамента за езиково и специализирано обучение МУ-Плевен .

Член е на Съюза на учените в България.

Считам, че са спазени всички изисквания на новия Закон за развитие на академичния състав в Република България .

Заклучение : Доцент Маргарита Александрова е представила за конкурса научна продукция и цитирания, които напълно отговарят на ЗРАСРБ и Правилника за приложение приет от МУ-Плевен като в по-голямата част от разделите ги надвишава неколkokратно. Тя има ясно очертана научна тематика. Научните й приноси имат оригинален и приложен характер. Участва активно в чуждоезичното и българско обучение към МУ-Плевен. Всичко това ми дава основания убедено да препоръчам Доцент Маргарита Александрова да бъде избрана за академична длъжност ПРОФЕСОР по шифър Биофизика (01.06.08).

12.11. 2012 г.

РЕЦЕНЗЕНТ :

