

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Милена Велизарова, дм

Ръководител на Катедра по клинична лаборатория, Медицински Факултет, Медицински
Университет, София

Относно: дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“
професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „Медицинска биология“

Автор: Д-р Десислав Грозев Томов

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Медицинска биология, МФ, МУ- Пловдив

Тема: „**Определяне на оксидативен стрес чрез използване на течна хроматография с мас спектрометрична детекция**“

Научен ръководител: Проф. д-р Добрин А. Свиначков, дмн

Със заповед №Р-2051/18.07.2023 на проф. д-р М. Мурджева, дм, Ректор на МУ-Пловдив, бях утвърдена за външен член на научно жури, на което първо заседание бях определена да подготвя становище за дисертационния труд.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на електронен носител е в съответствие с чл.70 (1) от I.Раздел. Придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ в МУ-Пловдив; Правилник на МУ-Пловдив от 28.01.2021 г. и включва всички документи, необходими по процедурата.

Докторантът е приложил 3 публикации, всичките в реферирани и чуждестранни периодични издания.

Д-р Томов започва своята професионална кариера през 2000г. като лекар в звено за бърза и неотложна помощ, през 2004-2006 и 2013-2019 г. е лекар -ординатор в Клинична лаборатория последователно в ЦКЛ на УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД- Пловдив, СМДЛ Хронолаб ЕООД, СМДЛ „Синево“ България, МДЛ „Бодимед 99“ ООД. Д-р Томов има придобита специалност по Клинична лаборатория от 2012г. От 2015 година до момента д-р Томов работи активно в лаборатории с хроматографски мас-спектрометричен анализ съответно в Технологичен център по спешна медицина-Пловдив и в Катедра „Биоорганична химия“ на МУ-Пловдив.

Д-р Томов има отлична теоретична и практическа подготовка в областта на биохимичните, хроматографските и LC-MS анализите, които е видно от сертификационните курсове във водещи чуждестранни университети- Massachusetts Institute of Technology (MIT), Cambridge, US; Wageningen University & Research, Wageningen, NL; University of Tartu, EE.

Д-р Томов е зачислен като докторант на самостоятелна подготовка със заповед №Р-2750/02.11.2022г. в Катедра „Медицинска биология“ по темата на дисертационния труд, положил е всички изискуеми изпити от подготовката на докторанта и е отчислен с право на защита с заповед №Р-2035/14.07.2023г.

2. Актуалност на тематиката

Темата на дисертационния труд е изключително актуална. Понастоящем усилията са насочени към търсене на подходящи високотехнологични и високоспециализирани методи за оценка на механизмите на оксидативния стрес, уврежданията и начините за тяхното

възстановяване. Свободните радикали и техните производни причиняват окислителни промени в липиди, протеини, нуклеинови киселини и въглехидрати. Възникването и прогресията на голяма част от дегенеративните заболявания се свързва с наличие на оксидативен стрес, а разработката и въвеждането на подходящи маркери осигурява възможност за по-ранната им диагностика и лечение.

3. Познаване на проблема

От представения дисертационен труд се вижда, че д-р Томов познава в дълбочина състоянието на проблема. Той прави подробен научен литературен обзор, много добре структуриран и илюстриран с графики, в който описва постигнатия напредък до момента и поставя все още нерешени проблеми в тази област. Задълбочено и критично са разгледани публикуваните литературни данни по отношение на подготовката за провеждане на изследванията, методите и научните изводи.

4. Методика на изследването

От съществуващите към момента методи за анализ на изопростани най-широко са разпространени ензимните имунохимични и хроматографските методи. Броят на публикуваните до момента течно-хроматографски методи е силно ограничен и при повечето от тях се използват високочувствителни анализатори като QTRAP, QTOF или инфрачервена спектроскопия с Фурие трансформация (FTIR). Д-р Томов си поставя за цел да разработи и валидира методи за анализ на 8-isoPGF2-alpha в различни биологични матрици, които да бъдат предложени за диагностика в ежедневната практика.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е много добре структуриран и съдържа 109 страници - използвани съкращения- 5 стр., литературен обзор- 23 стр., цел и задачи- 1 стр., материали и методи с описание на апаратура, методи и клиничен материал - 16 стр., резултати и обсъждане- 47 стр., изводи- 1 стр., приноси- 1 стр. и библиография 17 стр. Резултатите са илюстрирани в 31 фигури и обобщени в 26 таблици.

Представените разработки, резултати и изводи са оригинални, достоверни, информативни и показват системен и задълбочен подход на докторанта. Усилията на д-р Томов са насочени към разработване и валидиране на високоспециализирани методи с изключителна надеждност и тяхното медицинско приложение при пациенти в клиничната практика.

Библиографията се състои от 159 литературни източници и включва основно публикувани резултати на водещи изследователи в областта на мас-спектрометричните изследвания от последните 10 години.

Литературният обзор е изчерпателен, подробен, с критичен анализ от автора на дисертацията и с представяне на нерешените проблеми. Направено е научно обяснение на същността на свободните радикали, тяхното значение и механизмите на увреждане, причинено от тях, на клетъчно и молекулно ниво. От представения обзор се вижда, че влиянието им не може да бъде ограничено само до един тип молекули, а често и продуктите на пероксидацията на един тип водят до увреждане на друг тип молекули. Счита се, че продуктите от действието на свободните радикали могат да бъдат определени и измерени, с което да се оцени степента на оксидативния стрес. Анализирани са публикуваните резултати

за нивата на оксидативен стрес при пациенти с различни хронични заболявания, диабет, автоимунни и онкологични заболявания и стареене.

Докторантът прави широк обзор на използваните в научната общност методи за доказване на оксидативен стрес и определяне на нивата му в различни биологични матрици-кръв, урина, амниотична течност, слюнка, бронхоалвеоларен лаваж или в храчка. Директният анализ на нивата на свободните радикали в организма е скъп и трудоемък процес изискващ наличие на сложна апаратура, и поради това не е широко достъпно. Определянето на продуктите от действието на свободните радикали върху биологичните молекули е достъпен метод за доказване наличието на оксидативен стрес в организма. Разгледани са подробно различни класове методи с посочване на предимствата и недостатъците им, като основният акцент е върху мас-спектрометричните методи

Целта на проучването е ясна и конкретна, поставените 4 задачи кореспондират с поставената цел и водят до нейното изпълнение.

Материали и методи: Изчерпателно са описани използваната апаратура и лабораторни пособия, принципите на аналитичните методи- течно-хроматографски метод с мас спектрометрична детекция за анализ на изопропан 8-isoPGF2- α в кръвна плазма и слюнка, както и клиничния материал. Посочени са аналитичните условия за извършване на методите, подготовката на биологичния материал, калибрацията и осигуряването на качеството на анализите.

Медицинската надеждност на аналитичните методи е определена при изследване на пациенти с автоимунен тиреоидит на Хашимото и пациенти с поставена металокерамична конструкция в устната кухина. Изследванията са одобрени от Комисията по Научна етика към МУ-Пловдив (протокол №4 /12.12.2019 г.).

Използвани са подходящи и съвременни статистически методи за анализ на получените резултати. Използвани са методи на дескриптивния, параметричен, непараметричен и корелационен анализ.

Резултатите, ясно, подробно и логично представени, са онагледени с подходящи таблици и фигури. Д-р Томов представя текстово и графично етапите на оптимизация на методите, подготовка на пробите за анализ, анализ на матричния ефект и т.н. Направена е валидация на методите по всички правила и критерии на процеса по валидиране на аналитична надеждност.

Представени са резултатите от приложението на метода за анализ на 8-isoPGF2- α в кръвна плазма за оценка на оксидативния стрес при пациенти с тиреоидит на Хашимото. Резултати показват най-високи нива на оксидативен стрес при пациентите с хипертиреоиден статус. Намерена е пряка корелационна зависимост между мастните депа в организма и по-високите нива на оксидативния стрес. Очаквано нивата на 8-isoPGF2- α са по-високи при пациенти с наднормено тегло в сравнение с тези с при пациенти с нормално или поднормено тегло.

При изследване на слюнка, е търсена разликата в локалния оксидативен стрес преди и след поставяне на протетична конструкция в устната кухина. На втория час след поставяне на металокерамичната конструкция се установява значително понижаване на стойности на 8-isoPGF2- α в сравнение с началните нива, което съвпада с периода на пикова концентрация на отделени метални йони определени с ICP-MS. Установена е положителна връзка между локалния оксидативен стрес и приложението на CoCr сплави в устната кухина.

Обсъждането е подробно, с разбиране, със сравнение на резултатите с публикуваните в литературата данни от други научни проучвания. Отбелязани са находки, които се различават от тях и се установяват за първи път. Подчертано е значението на 8-isoPGF2 α като биомаркер за свободнорадикалова увреда.

В края на дисертационния труд са направени 4 изводи, които се основават на получените резултати и потвърждават поставената цел. Докторантът е посочил 9 приноси с оригинален и потвърдителен характер, които имат перспективно научно и практическо приложение.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Във връзка с дисертационния труд са представени 3 публикации, всичките в реферирани и чуждестранни периодични издания, които отразяват и популяризират резултатите от проучванията. В една от тях д-р Томов е първи автор, а в другите две- втори автор. Две от публикациите са в списание с IF.

Д-р Томов е участвал в 5 научни форуми у нас и в чужбина, където е представил на научната общност получените резултати.

Представени са 2 вътрешноуниверситетски проекти с участието на докторанта, в които са проведени част от изследванията по дисертационния труд.

7. Автореферат

Авторефератът (43 стр.) отразява вярно и в резюме дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложеният дисертационен труд от д-р Томов отразява неговото лично участие в проведените изследвания, които са много прецизни, трудоемки и времемемки, неговата силна ангажираност, желание и амбиция да се достигне до качествени и значими резултати. Д-р Томов показва целенасоченост в постигане на целите си, критично мислене и способност за интерпретация и обобщение, които са изключителни показателни за оценка на личните и професионалните му качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.


Дисертационният труд **съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката** и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Пловдив за приложение на ЗРАСРБ.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'Доктор'** на д-р Десислав Томов в докторска програма по Медицинска биология.

24.08.2023г.

Изготвил становището:

(Доц. д-р Милена Велizarова, дм)



Заложено на основание
Чл.5 §1, 6."В" Регламент (ЕС)2016/679