

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Рени Емил Калфин, Директор на Института по невробиология - БАН,

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКАТА тел. сл. 979-2151; 979-2378

И-Т ПО ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА МОРФОЛОГИЯ,
ПАТОЛОГИЯ И АНТРОПОЛОГИЯ С МУЗЕЙ

върху дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен
183

„Доктор“

03.04

20.18

София

Профессионално направление 4.3. „Биологически науки“

Докторска програма „Морфология“

Автор: Магистър Таня Данчева Живкова, асистент

Форма на докторантурата: Задочна докторантура

Секция: „Патология“ на Институт по експериментална морфология,
патология и антропология с музей - БАН

Тема: „Влияние на комплекси на метали с различни лиганди върху
преживяемостта и пролиферативната активност на туморни клетки“

Научен ръководител:

Доцент Радостина Ивайлова Александрова, доктор – ИЕМПАМ-БАН

1. Кратко представяне на докторанта

Таня Данчева Живкова е родена в гр. София на 10 март 1985 г. През 2004 г. тя завършва паралелка с разширено изучаване на френски език в 31 средно училище „Иван Вазов“ в същия град. Образователно-квалификационната степен „Магистър“ по специалността „Вирусология“ Живкова придобива през 2010 г. в Биологическия факултет на Софийски университет с успех „Отличен“. Непосредствено след завършване на висшето си образование тя започва работа в ИЕМПАМ-БАН, където работи и понастоящем като асистент. В задочна докторантура по научната специалност „Морфология“ Таня Живкова е зачислена през януари 2013 г., а през 2017 г. е отчислена с право на защита. Асистент Таня Живкова е взела участие в 9 финансиирани от Фонд „Научни изследвания“ договори; в 5 договори по европейската програма COST; в 2 договора по оперативна програма "Развитие на човешките ресурси" и 7 договори за двустранно сътрудничество между Българска академия на науките и сродни организации в чужбина. Таня Живкова е получила 8 професионални награди; участвала е в младежките организационни комитети на 26 научни форуми и училища в София. Тя е член на Българското анатомично дружество и на Съюза на учените в България - Дружество по имунология. Съавтор е в 35 научни публикации с общ импакт-фактор 2.819.

2. Актуалност на тематиката

Дисертационният труд е посветен на важен проблем в съвременната медико-биологична наука – търсене на нови химични съединения с висока антитуморна активност и добра биологична поносимост. Независимо от големия напредък в лечението и диагностиката на злокачествените новообразувания, те продължават

да бъдат един от основните проблеми не само пред медицинските и научни съсловия, но и пред цялото общество. Достатъчно е да споменем непрекъснато увеличаващата се честота на раковите заболявания в световен мащаб и факта, че от 2010 г. те са на първото място в света като причина за смърт, измествайки сърдечно-съдовите заболявания. От друга страна са проблемите, съпътстващи съвременната химиотерапия на злокачествените новообразувания, сред които особено внимание заслужават високата токсичност и множествената лекарствена устойчивост. Всичко това прави темата на дисертационния труд актуална в научно и научно-приложно отношение и обосновава необходимостта от проведените изследвания.

3. Познаване на проблема

От направената обширна литературна справка се вижда, че докторантката е отлично запозната със състоянието на изследвания проблем, обект на нейния дисертационен труд. Литературният обзор се състои от шест раздела, онагледен е с 10 фигури и 10 таблици. Асистент Таня Живкова много добре представя характеристиката на туморите, канцерогените и канцерогенезата, лекарственото лечение на раковите заболявания. В четвъртия раздел на обзора докторантката разглежда антитуморната активност на метали, петият раздел е посветен на Шифовите бази и техни метални комплекси, а шестият – на йонофорния полиетерен антибиотик монензин. Литературният обзор като цяло е написан отлично при компетентно боравене с терминологията. Направен е анализ на изследвания проблем, набелязани са както установените зависимости, така също нерешени въпроси.

4. Методика на изследването

В дисертационния си труд докторант Таня Живкова изследва влиянието на две групи вещества върху клетъчната преживяемост и пролиферативна активност: а) шест новосинтезирани комплекса на цинк/сребро и цинк/злато с шифова база Salen, Salampy или Saldmen, синтезирането и физикохимичното охарактеризиране на които е осъществено от колектива на проф. Луминица Патрон в Института по физикохимия «Илие Мургулеску», Букурещ, Румъния; б) монензин и негови комплекси, синтезирани и физикохимично охарактеризирани от колектив под ръководството на доц. д-р Ивайла Панчева и проф. дхн Мариана Митева от Факултета по химия и фармация на Софийски университет „Св. Климент Охридски“. В част от проведените експерименти като положителна контрола е използван широко прилаганият в клиничната практика антитуморен препарат цисплатина.

Докторантката е доказала уменията си за работа с клетъчни култури, придобити под ръководството на доц. Радостина Александрова. Като моделни системи при провеждане на експериментите са използвани клетъчни линии, получени от вирус-трансформирани трансплантируеми тумори в животни и някои от най-често срещаните неоплазии при човек, включително характеризираща се с множествена лекарствена устойчивост клетъчна линия A431 и получени от нея клонове. Използвани са също нетуморни ембрионални клетки от бял дроб на човек. Влиянието на изследваните вещества върху клетъчната преживяемост е

определен с различни методи (МТТ тест, оцветяване с кристалвиолет, тест за включване на неутрално червено, багрене с трипаново синьо). Проучена е също способността на изследваните вещества да предизвикват двойноверижни скъсвания в ДНК молекулите, идентифициран е типа на клетъчната смърт – апоптоза или некроза и е проследено влиянието на новосинтезирани вещества върху способността на туморните клетки да образуват триизмерни колонии в полутечна среда.

В заключение в дисертационния труд са използвани съвременни методи, като много добро впечатление прави както разнообразието им, така също адекватното им описание, позволяващо те да бъдат повторени от всеки, който прояви интерес към тях. Специално внимание заслужават клетъчните линии, включени като експериментални модели при провеждането на изследванията – те включват вирус-трансформирани, експресиращи онкогени пилешки хепатомни и плъши саркомни клетки, също клетъчни линии, създадени от някои от най-честите и отличаващи се с висока злокачественост новообразувания у человека.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е много добре написан – интелигентно и с много знания, богато е онагледен с 44 таблици и 75 фигури. Той е написан на 223 страници по стандартната схема и включва всички раздели за един такъв труд. Библиографията се състои от 298 литературни източника, 24 от които на кирилица и 274 на латиница. Отлично впечатление прави факта, че близо половината (46 %) от цитираните литературни източници са от последните 5 години.

Поставените задачи са 5 на брой и отговарят на целта на дисертационния труд да се изследва влиянието на две групи (общо 12 на брой новосинтезирани съединения) върху преживяемостта и пролиферативната активност на култивирани в лабораторни условия човешки и животински ракови клетки. Собствените резултати са представени на 101 страници, онагледени са с 41 фигури и 30 таблици. Обсъждането на резултатите очертава докторанта като знаещ изследовател, който значително надхвърля очакваното за докторант ниво.

Приносите обобщават получените от Таня Живкова оригинални експериментални данни.

С приносен характер е доказаната способност на монензина да потиска растежа на култивирани в лабораторни условия клетъчни линии от трансплантируеми тумори (хепатом у пиле и сарком у плъх), предизвикани с птичи левковази и саркомни ретровируси.

Оригинални са получените данни относно по-силно изразеното цитотоксично и цитостатично действие на комплексите ZnSalenAu, ZnSalampyAu и ZnSaldmenAu от това на широко използвания в съвременната клинична практика антитуморен препарат цисплатина.

Трябва да се отбележи също значението на приложния принос в дисертационния труд - разработване на комплексен подход за изучаване на антineопластичните свойства на новосинтезирани вещества, който би могъл да представлява интерес за фармацевтичната практика.

В заключение това е един сериозен, трудоемък, с използване на много експериментални методики дисертационен труд, който заслужава уважение.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Таня Живкова лично участва в проведеното дисертационно изследване. Приносите на дисертационния труд, отбелязани от докторанта, са нейно дело, получени с подкрепата и съдействието на научния ръководител. Резултатите от проучванията на асистент Живкова във връзка с дисертацията са обобщени в 5 научни статии в съавторство, като само в един доклад в пълен текст от международен симпозиум в Румъния докторантът е първи автор. Една от статиите е публикувана в международно списание с импакт-фактор 1.329 и една статия е публикувана в издавано в България международно списание с импакт-фактор 0.379. Четири от публикациите във връзка с дисертационния труд са на английски език и една статия е на български език. Забелязани са общо 4 цитирания на публикациите с импакт-фактор. Резултатите, свързани с този труд са широко популярзиристи и са включени във впечатляващия брой от общо 50 научни съобщения на научни форуми в страната и чужбина.

7. Автореферат

Авторефератът е написан на 72 стандартни страници и напълно съответства на съдържанието на дисертационния труд. От автореферата може да се добие представа за направеното научно изследване. Оформен е много добре. Включени са всички основни за дисертационния труд резултати, техният анализ и обсъждане. Както самата дисертация, така също авторефератът е богато онагледен със снимки, таблици и графики. Забележката ми е по отношение на грешния Списък номер XII с научни публикации по темата на дисертационния труд - правилният такъв е следващият Списък номер XIII.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

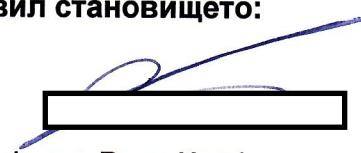
Представеният за защита дисертационен труд на тема: „Влияние на комплекси на метали с различни лиганди върху преживяемостта и пролиферативната активност на туморни клетки“ съдържа оригинални научни и научно-приложни резултати, които са популярзиристи чрез добре оформени научни статии.

Дисертационният труд показва, че докторантката Таня Данчева Живкова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност „Морфология“, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване. Представените резултати и научни публикации във връзка с дисертационния труд напълно съответстват на специфичните изисквания, отразени в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Института по експериментална морфология, патология и антропология с музей при БАН и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за неговото приложение.

Предвид гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното научно 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 асистент Таня Данчева Живкова в докторска програма по „Морфология“, професионално направление 4.3. „Биологически науки“.

2 април 2018 г.

Изготвил становището:



Проф. д-р Рени Калфин

* заличен подпис - лични данни – чл. 2, ал. 1 ЗЗЛД (Закон за защита на личните данни).