

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ
И-Т ПО ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА МОРФОЛОГИЯ,
ПАТОЛОГИЯ И АНТРОПОЛОГИЯ С МУЗЕЙ
Вх. № 54
..... 25.02 20.21 г.
СОФИЯ

Р е ц е н з и я

От: проф. д-р Рени Емил Калфин,

Институт по невробиология, Българска академия на науките

Върху: Дисертационен труд на тема: *"Цитотоксична активност на метални [Cu(II), Co(II)] комплекси с Шифови бази и Дисулфирам при човешки и животински туморни клетки"*

Професионално направление 4.3. „Биологически науки“
Докторска програма „Морфология“

Автор: Магистър Десислав Русев Динев

Форма на докторантурата: Редовна докторантура

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

Научен ръководител:

Професор Радостина Ивайлова Александрова, доктор – ИЕМПАМ-БАН

1. Кратки биографични данни на докторанта

Десислав Русев Динев е роден на 27 октомври 1990 г. Средното си образование той завършва в училище „Христо Ботев“ - Нова Загора в паралелка с интензивно изучаване на английски език. Образователно-квалификационната степен „Бакалавър“ по биология Десислав придобива през 2013 г. от Софийския университет „Св. Климент Охридски“. През същата година Динев получава професионална квалификация „Методика на обучението по биология“ в Софийския университет „Св. Климент Охридски“. След успешна защита през 2015 г. на дипломна работа на тема *"Влияние на комплекси с Zn/Au и Zn/Ag върху преживяемостта и пролиферативната активност на човешки туморни клетки"* в същия университет, Десислав придобива образователно-квалификационната степен „Магистър“ по специалността „Клетъчна биология и патология“.

Магистър-биолог Динев е участвал в общо 11 научно-изследователски договори, бил е член на Организационните комитети на 17 Работни срещи и младежки семинари в България. Той е спечелил 3 стипендии от Европейската асоциация по имунология за участие в Международно училище по имунология в България и една стипендия от Европейската организация по науки и технологии за

участие в Международното училище в Бърно, Чехия. През 2018 г. Десислав Динев получава награда за най-добро представяне на млад учен на 28-та Международна конференция в Стара Загора.

Динев е член на Българското дружество по анатомия. Владее свободно английски език и е обучавал чуждестранни студенти по време на летните им стажове в Института по експериментална морфология, патология и антропология с музей при Българската академия на науките.

2. Актуалност на тематиката

Дисертационният труд на Десислав Динев е посветен на важен проблем в съвременната медико-биологична наука – търсене на нови средства с висока антитуморна активност и добра биологична поносимост. Той е част от интердисциплинарно проучване, свързано с изпълнението на научно-изследователска програма между Българската академия на науките и Румънската академия. Част от изследванията на Динев са подкрепени финансово от договор с Фонд „Научни изследвания“ и два договора по Европейската програма COST с ръководител проф. д-р Радостина Александрова.

Давам висока оценка на избора на темата на дисертационния труд, тъй като 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, както и проблемите, съпътстващи съвременната химиотерапия на злокачествените новообразувания, сред които особено внимание заслужават високата токсичност (кардио-, хепато- и нефротоксичност, миелосупресия) и феноменът множествена лекарствена устойчивост. Всичко това налага необходимостта от търсене на нови агенти с мощно антинеопластично действие и добра биологична поносимост. Използването на редица новосинтезирани съединения, включително комплекси на метали с различни лиганди, е сред сравнително новите подходи за лечение. Настоящият труд е с принос в тази насока.

3. Познаване на проблема на дисертационния труд

Докторантът познава в детайли изследвания проблем, който е логично продължение на уменията и знанията, които той е придобил при разработване на дипломната си работа под ръководството на проф. Радостина Александрова. Този факт ясно се откроява в литературния обзор на дисертацията, който е написан на 45 страници и е отлично структуриран. В началото на литературната справка са разгледани предизвикателствата пред лекарствената терапия на раковите заболявания, в обобщен вид са представени съвременните антитуморни препарати и техните механизми на действие, страничните и токсичните им ефекти. Компетентно са анализирани различните странични ефекти на лекарствените средства, като е отделено специално внимание на създаването на лекарствена резистентност, компрометираща противотуморната терапия. Логичен финал на обзорната част на дисертационния труд представлява анализът на характеристиките и ефектите на кобалта и медта, също на Шифовите бази и дисулфирама, които са обект на изследването на Десислав Динев. Отлично впечатление правят таблиците в края на литературния обзор, където в обобщен вид докторантът е представил предимствата и недостатъците на постоянните клетъчни линии и първичните клетъчни култури, също така предимствата и недостатъците на 2D и 3D клетъчните култури. Цялостният литературен обзор показва не само задълбочени познания, но също творчески подход при разработването на дисертационния труд.

Работната хипотеза, целите и задачите са ясно, точно и коректно формулирани в своята логическа последователност.

4. Методика на изследването

В дисертационния си труд докторант Десислав Динев изследва влиянието на две групи вещества върху клетъчната преживяемост и пролиферативна активност: четири новосинтезирани комплекса на мед с Шифови бази (получени при кондензационна реакция) и четири новосинтезирани комплекса на кобалт със същите лиганди. Всички изследвани съединения са синтезирани и физикохимично охарактеризирани от екипа на проф. Луминица Патрон в Института по физикохимия «Илие Мургулеску», Букурещ, Румъния.

Докторантът е доказал уменията си за работа с клетъчни култури, придобити още от студентската скамейка под дългогодишното ръководство на проф. д-р 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, като рак на млечната жлеза и карцином на шийката на матката. Използвани са също нетуморни ембрионални клетки от бял дроб на човек, слезкови лимфоцити и перитонеални макрофаги от здрави и тумор-носещи животни. Влиянието на изследваните вещества върху клетъчната преживяемост е определяно с различни методи (МТТ тест, оцветяване с кристалвиолет, тест за включване на неутрално червено). Клетъчната пролиферация е определяна посредством експресия на ядрения белтък Ki-67. Проучена е способността на новосинтезираните вещества да предизвикват цитопатологични изменения и смърт в третираните клетки, също така генотоксичната им способност.

В заключение в дисертационния труд са използвани съвременни методи, като отлично впечатление прави както разнообразието им, така също адекватното им описание.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд от 185 страници е много добре написан – интелигентно и с много знания. Липсва съдържание, което се поставя в началото на дисертацията. Библиографията се състои от 80 литературни източника, 15 от които са на кирилица.

Поставените задачи са 6 на брой и отговарят на целта на дисертационния труд да се изследва влиянието на две групи (или общо 8 на брой новосинтезирани метални комплекси) върху преживяемостта и пролиферативната активност на култивирани в лабораторни условия човешки и животински ракови клетки. Дисертацията е много добре онагледена с общо 68 фигури (преобладаващата част от които са цветни) и 42 таблици. В графиките при параметри, променящи се като функция на времето или концентрациите, е използвана линейна отсечкова апроксимация. Всичко казано по-горе е доказателство за големия обем на материала, обработен и описан детайлно от докторанта. Дискусията е построена по начин, съответстващ на данните от обзора и на поставените задачи. Отличава се със своята задълбоченост, компетентност, аналитичност, което ми дава основание да дам висока оценка на уменията на автора под ръководството на проф. Александрова да разглежда получените резултати в контекста на известните факти от литературата, да открива причинно-следствените връзки между изследваните

параметри и да формулира точно изводите си, като значително надхвърля очакваното за докторант ниво.

Приносите обобщават получените от Десислав Динев оригинални експериментални данни.

С приносен характер е доказаната способност на дисулфирама да потиска преживяемостта и растежа на трансформирани с ретровирус плъщи саркомни клетки експресиращи v-src, чийто клетъчни аналози участват в патогенезата на голям брой неоплазии у човека и животните.

Оригинални са получените данни които демонстрират, че комплексите на Cu(II) с Шифови бази показват по-висока цитотоксична активност в сравнение с тези на Co(II) със същите лиганди и че най-силно изразено цитотоксично действие и при двете групи метални съединения имат комплексите на лиганда VanSer-CuVanSer и CoVanSer.

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

В заключение това е един сериозен, трудоемък, с използване на различни съвременни експериментални методи дисертационен труд, който заслужава уважение.

6. Преценка на публикациите във връзка с дисертацията и личния принос на докторанта

Десислав Динев лично участва в проведеното дисертационно изследване. Приносите на дисертационния труд, отбелязани от докторанта, са негово дело, получени с подкрепата и съдействието на научния му ръководител.

Представените резултати и научни публикации във връзка с дисертационния труд напълно съответстват на изискванията на Центъра за обучение при БАН за публикации на научните резултати по темата на дисертацията за докторанти, които са зачислени преди 1 януари 2019 г. При задължителен минимум от две публикации и 80 точки, докторантът има четири публикации и е събрал общо 212 точки.

Резултати от дисертационния труд Динев е представил на 5 научни форуми в България и на 13 международни мероприятия в страната или форуми в чужбина.

Много добро впечатление прави факта, че докторантът е първи автор в 90 % от участията в научни форуми във връзка с дисертационния си труд.

7. Автореферат

Авторефератът в обем от 54 страници е изготвен в съответствие със стандартите за този вид научен труд и отразява в резюмиран вид съдържанието на дисертацията. Включени са всички основни за дисертационния труд резултати, техния анализ и обсъждане. Както самата дисертация, така също авторефератът е богато онагледен със снимки, таблици и графики.

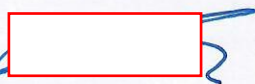
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният за защита дисертационен труд на тема: **„Цитотоксична активност на метални [Cu(II), Co(II)] комплекси с Шифови бази и Дисулфирам при човешки и животински туморни клетки“** съдържа оригинални научни и научно-приложни резултати, които са популяризирани чрез добре оформени научни статии и многобройни съобщения, представени на научни форуми у нас и в чужбина.

Дисертационният труд показва, че редовен докторант магистър Динев притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност „Морфология“, демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване, като надхвърля изискванията за изпълнение на научната програма и публикации на научните резултати по темата на дисертацията. Предвид гореизложеното, давам своята **положителна оценка** за проведеното научно изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси и с убеденост препоръчвам на почитаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ на магистър-биолог Десислав Русев Динев.

24.02.2021 г.

Рецензент:



Проф. д-р Рени Емил Калфин