



## СТАНОВИЩЕ

от проф. Светлозара Петкова, доктор

Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей - БАН

на дисертационен труд

за получаване на образователната и научна степен „Доктор“ на **Десислав Русев Динев**, редовен докторант в ИЕМПАМ по професионално направление 4.3. Биологически науки и научна специалност: Морфология (шифър: 01.06.26) на тема: **Цитотоксична активност на метални [Cu(II), Co(II)] комплекси с Шифови бази и Дисулфирам при човешки и животински туморни клетки**

**Десислав Динев** завършва ОКС бакалавър по специалността “Биология” в Биологическия факултет на Софийския Университет “Св. Климент Охридски” (2013), а през 2015 г. се дипломира като магистър по специалността „Клетъчна биология и патология“. От 2016 г. е редовен докторант в Института по експериментална морфология, патология и антропология с музей (ИЕМПАМ) – БАН, с научен ръководител проф. д-р Радостина Александрова.

Представения от докторанта дисертационен труд е с актуална и добре подбрана тема и формулирани конкретни задачи. Написан е на 185 страници с обособени и правилно структурирани части. Получените резултати са онагледени и представени на 42 таблици и 68 фигури. Използваните литературни източници са над 80, като са коректно и точно цитирани.

Литературният обзор е обширен и показва познаване на изследвания проблем. Направен е задълбочен анализ на същността на раковите заболявания, факторите които ги причиняват и стратегии за ранна диагностика и терапия. Разгледани са страничните и токсични ефекти на антитуморните препарати и механизмите на лекарствена резистентност. Подробно е анализирана ролята на медните и кобалтови йони като биологично важни метални йони за нормалното функциониране на жизнените процеси в човешкото тяло. Задълбоченият литературен обзор логично води до ясно формулиране на основната цел на дисертационния труд - Да се изследва влиянието на новосинтезирани метални [Cu(II), Co(II)] комплекси с шифови бази и на дисулфирам върху преживяемостта и пролиферативната активност на култивирани в лабораторни условия човешки и животински туморни клетки, както и на цитоморфологичните изменения в тях. За изпълнението на тази цел докторантът си поставя шест основни задачи, които са конкретни и прецизно извършени.



1. Да се определи влиянието на изследваните вещества върху преживяемостта/пролиферативната активност на клетките (ЦК50, ЦК90) от използваните като експериментални модели човешки и животински постоянни клетъчни линии;
2. Да се сравни чувствителността към изпитваните съединения на туморни и нетуморни клетки с еднакъв произход (човешки, животински);
3. Да се проследи наличието на цитопатологични изменения в култивираните в присъствието на изпитваните съединения туморни клетки;
4. Да се установи способността на веществата да предизвикват двойно-верижни скъсвания в ДНК молекулите на третираните клетки;
5. Да се изследва способността на тестваните съединения да предизвикват автофагия;
6. Да се проучи ефекта на изследваните вещества върху способността на туморните клетки да образуват триизмерни (3D) колонии в полутечна среда.

За изпълнение на поставените задачи са използвани различни методи чрез които е проследено за първи път влиянието на две групи вещества (по четири новосинтезирани комплекса на мед и кобалт с Шифови бази) върху преживяемостта и пролиферативната активност на култивирани в лабораторни условия човешки и животински туморни и нетуморни клетки, както и цитотоксичният ефект на дисулфирам при трансформирани с ретровирус плъщи саркомни клетки. Изследваните съединения са синтезирани от екип колеги от Институт по физикохимия, Букурещ, Румъния, с които научния ръководител проф. Александрова осъществява дългогодишно сътрудничество.

Докторантът показва както умело боравене с различните методи, така и правилно интерпретиране на получените резултати.

Получените резултати са обобщени в седем извода:

- ✓ Изпитваните комплекси на Cu(II) и Co(II) с Шифови бази предизвикват цитопатологични изменения и намаляват в различна степен преживяемостта и 2D/3D растежа на използваните като експериментални модели клетъчни култури. Наблюдаваното въздействие се усилва с увеличаване на концентрацията и времето на третиране.
- ✓ Комплексите на Cu(II) с Шифови бази показват по-висока цитотоксична активност (особено комплексът CuVanSer) в сравнение с тези на Co(II) със същите лиганди. Възможно е клетките



да деактивират приложените кобалтови комплекси посредством образуване на автофагозоми, докато при комплексите на Cu(II) стартиралата автофагия да завършва с клетъчна смърт.

- ✓ Най-силно силно изразен цитотоксичен ефект и при двете групи метални съединения проявяват комплексите на лиганда VanSer – CuVanSer и CoVanSer.
- ✓ Наблюдаван е клетъчно-специфичен отговор, който най-вероятно отразява различията в произхода, биологията и поведението на злокачествените новообразувания, от които са получени използваните като моделни системи клетъчни култури, както и уникалността на всяка тумор / туморна клетъчна линия.
- ✓ Определената при кобалтовите комплекси ЦК50 ( $\mu\text{M}$ , MTT, 72 час) е по-висока при нетуморните човешки ембрионални клетки от линия Lep-3 в сравнение с туморните клетки от линии HeLa, MCF-7 и MDA-MB-231. Според изчислената при същите условия ЦК50, в преобладаващата част от случаите чувствителността на нетуморните човешки клетки към цитотоксичното действие на комплексите на Cu(II) превишава тази на злокачествено трансформирани клетки.
- ✓ Приложен в концентрации 1-100  $\mu\text{g/ml}$ , дисулфирамът значително потиска преживяемостта и пролиферативната активност на култивирани в негово присъствие миши саркомни клетки, трансформирани с Rous sarcoma virus щам Schmidt-Ruppin (LSR-SF-SR).
- ✓ С единични изключения всички изпитвани вещества (метални комплекси с Шифови бази, дисулфирам) проявяват по-слаб цитотоксичен ефект в сравнение с утвърдените в клиничната практика антитуморни препарати цисплатина, оксалиплатина и епирубицин.

Приносите от получените експериментални резултати са с потвърдителен и научно-приложен характер.

Получените в процеса на дисертационния труд резултати са оформени в 4 научни статии. На национални и международни научни форуми по темата на дисертационния труд са представени осемнадесет устни и постерни съобщения. През периода на докторантурата Десислав Динев е участвал в 8 научни проекта, които са финансирани от ФНИ и МОН.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение ще кажа, че познавам и съм следила работата на Десислав Динев от постъпването му в института до настоящия момент. Той винаги е подхождал задълбочено и отговорно към всяко научно предизвикателство, проявявал е търпимост и толерантност при съвместната си работа с колеги. Прецизен, коректен и всеотдаен е в работата. Цялостната и задълбочена подготовка, която показва с настоящия дисертационен труд, овладяването на



множество методи, умението му за точно анализиране на получените резултати ме кара да вярвам, че той е един млад учен с огромен потенциал и бъдеще.

Категоричното ми становище е, че дисертационния труд: **„Цитотоксична активност на метални [Cu(II), Co(II)] комплекси с Шифови бази и Дисулфирам при човешки и животински туморни клетки”** представен от **Десислав Русев Динев** напълно отговаря на изискванията на Закона за развитието на академичния състав и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ИЕМПАМ - БАН. Давам своята положителна оценка и убедено предлагам на уважаемите членове на научното жури да присъдят на **Десислав Русев Динев** образователната и научна степен **"ДОКТОР"** по научно направление 4.3 Биологически науки, научна специалност: Морфология (шифър: 01.06.26)

24.02.2021 г

проф. д-р Светлозара Петкова

  
  
