

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ
И-Т ПО ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА МОРФОЛОГИЯ,
ПАТОЛОГИЯ И АНТРОПОЛОГИЯ С МУЗЕЙ
Вх. № 52
..... 23.02 2021 г.
СОФИЯ

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Радостина Ивайлова Александрова, секция „Патология”, Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей - БАН

ОТНОСНО: Дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен “Доктор” по професионално направление 4.3. Биологични науки (Морфология) на тема: “Цитотоксична активност на метални [Cu(II), Co(II)] комплекси с Шифови бази и Дисулфирам при човешки и животински туморни клетки”

Докторант: Десислав Русев Динев, Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей – БАН

Научен ръководител: проф. д-р Радостина Ивайлова Александрова, Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей – БАН

Представеният дисертационен труд е част от дългогодишните проучвания на работната група, насочени към изследване на цитотоксичната и потенциалната антитуморна активност на метални съединения, както и на възможностите за пренасочване на използвани при други индикации лекарствени препарати към онкологичната практика. В конкретния случай, работата на докторанта Десислав Динев е посветена на изпитване на способността на осем новосинтезирани комплекса на Cu(II) и Co(II) с Шифови бази, получени при кондензационна реакция между о-ванилин и DL-триптофан, L-серин, L-треонин, S-тирозин, както и на прилагания в лечението на алкохолна зависимост препарат дисулфирам, да понижават преживяемостта и пролиферативната активност на култивирани в лабораторни условия туморни клетки и да предизвикват цитопатологични изменения в тях.

Дисертационният труд е написан на 185 страници и включва общоприетите раздели - Въведение, Литературен обзор, Цели и задачи, Материали и методи, Резултати, Обсъждане, Изводи, Приноси, Използвана литература.

Още с Въведението авторът обуславя накратко причините, които са го насочили към избора на темата, на използваните съединения и моделни системи.

В Литературния обзор последователно са разгледани общата характеристика на злокачествените тумори; предизвикателствата пред съвременната терапия на раковите заболявания, като специално внимание е отделено на лекарствената устойчивост на раковите клетки. Обобщена е съвременна информация за биологичната активност на медта, кобалта, шифовите бази и дисулфирама, включително за антитуморните им свойства. В последната част на Обзора са представени предимствата и недостатъците на клетъчните култури (първични култури и постоянни клетъчни линии, 2Д и 3Д клетъчни култури) като моделни системи в провеждането на широк кръг проучвания, акцентът е поставен върху експерименталната онкология и онкофармакология.

Целта и задачите са ясно и точно формулирани, а избраните за изпълнението им подходи и методи позволяват провеждането на задълбочено и комплексно изследване. За моделни системи за избрани клетъчни линии, получени от предизвикани

с онкогенни ретровируси трансплантируеми тумори в кокошка (LSCC-SF-Mc29) и плъх (LSR-SF-SR), чиито клетки експресират съответно онкогените *v-myc* и *v-src*; човешки клетъчни линии, създадени от рак на шийката на матката (HeLa) и два подтипа карцином на гърдата (MCF-7 - луминален тип А и MDA-MB-231 – тройно негативен рак на гърдата), както и нетуморни човешки ембрионални клетки.

Получените резултати са онагледени с 32 таблици и 56 цветни и чернобели фигури. Последователно са представени оригинални данни за цитотоксичния ефект върху третираните клетки на изпитваните новосинтезиарни комплекси на Cu(II) и Co(II) с Шифови бази, както и на дисулфирам. Построените графики „концентрация-отговор“ и йерархичните редове позволяват по-бързото и лесно възприемане на експерименталните данни, както и сравнителния им анализ. В хода на проучванията са включени необходимите контроли; цитотоксичното/цитостатичното действие на веществата е сравнено с това на широко използваните в клиничната практика медикаменти цисплатина, оксалиплатина и епирубидин; сравнена е чувствителността на човешки туморни и нетуморни клетки към цитотоксичния ефект на тестираните вещества.

Въз основа на получените резултати са направени 7 изводи и са формулирани 5 приноси, от които 3 – оригинални, 1 с потвърдителен характер и 1 с приложен. За пръв път е получена информация за биологичната (цитотоксичната / потенциалната) активност на 8 новосинтезирани комплекса на Cu(II) и Co(II) с Шифови бази, както и за способността на дисулфирама да намалява значително преживяемостта и пролиферативната активност на плъши саркомни клетки, експресиращи гена *v-src*. Интерес представляват данните за по-високата цитотоксична активност на медните комплекси в сравнение с кобалтовите комплекси със същите лиганди, както и за по-силно изразения ефект (и в двете групи) на комплексите на Cu(II) и Co(II) с лиганда, получен при кондензационна реакция между о-ванилин и L-серин (VanSer) – тези знания ще подпомогнат бъдещия синтез на нови метални комплекси с подобрена в желаната от нас посока свойства.

Списъкът с цитирана литература включва 86 източника на кирилица (15) и латиница (71), като преобладаващата част са от последните 10 години.

В Автореферата в съкратен вид са представени най-важните моменти от всички раздели (без литературния обзор). Включената в Автореферата информация отразява най-важните достижения на дисертационния труд.

По темата на дисертационния труд са публикувани/приети за печат общо 4 статии, две от които са в международно списание, реферирано и индексирани в Web of Science, една е в списание, което е реферирано и индексирано в редица авторитетни световни бази данни с научна информация, а последната публикация е в сборник от научен форум. Резултатите са представени на редица международни и национални конференции, в които Д. Динев е взел участие с 18 постера/доклада.

Заклучение: Дисертационният труд представя комплексно изследване върху влиянието на комплекси на Cu(II) и Co(II) с Шифови бази и на дисулфирам върху преживяемостта и 2Д/3Д растежа на култивирани в тяхно присъствие човешки и животински туморни клетки. Смятам, че Десислав Динев е изпълнил успешно поставените в дисертационния труд цел и задачи, като в хода на подготовката му е придобил богат методичен опит и познания в областта на клетъчната биология, експерименталната онкология и онкофармакология, клетъчната и молекулната токсикология, които ще допринесат за успешното му по-нататъшно изграждане на учен и преподавател.

Всичко това ми дава основание да смятам, че дисертационният труд отговаря напълно на Закона за развитие на академичния състав в Република България, както и на правилника за неговото приложение в ИЕМПАМ-БАН, за присъждане на образователната и научна степен „Доктор”. Убедено давам своята положителна оценка и препоръчвам на членовете на Уважаемото Научно жури да присъдят на Десислав Русев Динев образователната и научна степен „Доктор” в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика; професионално направление 4.3. „Биологически науки” (Специалност „Морфология”).

23 февруари 2021 г.
София



.....
/проф. д-р Радостина Александрова/