

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Димитър Стефанов Кадийски, доктор на медицинските науки
Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей
(ИЕМПАМ) – БАН

Относно дисертационен труд, за получаване на образователна и научна степен „доктор“
в Област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика,
Професионално направление: 4.3 Биологически науки, Научна специалност:
„Вирусология“.

Автор: Христо Кънчев Христов – редовен докторант в ИЕМПАМ

Тема: *„АНТИТУМОРНА И АНТИВИРУСНА АКТИВНОСТ НА НОВОСИНТЕЗИРАНИ
МЕТАЛНИ КОМПЛЕКСИ НА ШИФОВИ БАЗИ И САЛИНОМИЦИН И НА
МОДИФИЦИРАНИ С 1,8- НАФТАЛАМИДИ ГЛЮКОЗАМИНИ“*

Научен ръководител: проф. Радостина Ивайлова Александрова, доктор (ИЕМПАМ-
БАН)

Процедура за защита на дисертационен труд.

Със заповед. № НО-05-05-19/ 18.12.2025 г на Директора на Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей (ИЕМПАМ) - БАН съм определен за член на Научно жури във връзка с процедурата за защита на дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен (ОНС) „Доктор” - Област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, Професионално направление: 4.3 Биологически науки, Специалност “Вирусология ”. Автор на дисертационния труд е Христо Кънчев Христов, редовен докторант към секция „Патология“ на ИЕМПАМ, БАН. Докторантът е отчислен с право на защита. За изготвяне на рецензията получих в електронен вид всички материали, изискващи се според Закона за развитие на академичния състав (ЗРАС) на Република България и съобразени с правилата за Приложение на закона за развитие на академичния състав в Република България, БАН и ИЕМПАМ . Докторантът Христо Христов е бил студент в Биологическия факултет на СУ “Св. Климент Охридски“, където успешно се дипломира през 2020 г. като магистър по Вирусология. Професионалното му израстване включва

научна работа в ИЕМПАМ – БАН от 22.11.2021 г. Към днешна дата е на длъжност специалист-биолог в същия институт. Почти цялото израстване на докторанта е свързано с изследователската и образователна дейност провеждана в института и то конкретно в Секцията по патология. Отчислен е от докторантура с право на защита след успешно преминала вътрешна апробация – проектът за дисертационен труд е разгледан, одобрен и насочен за защита на разширено заседание на секция „Патология“, ИЕМПАМ-БАН, проведено със заповед № НО -05-05-19 от 18.12.2025 г. на Директора на Института.

Биомедицинско значение на проучването.

Дисертационната тема обхваща проблеми, свързани с усъвършенстване на подходите за диагностика и терапия при карциногенезата (вирус-индуцирана и не само!). Обект на голяма част от съдържанието са проявите на цитотоксична и потенциална антитуморна активност на новосинтезирани метални комплекси - шифови бази, метални комплекси на салиномицин с йони на есенциални метали и рутений, както и на наноразмерни модификации на хитозан. Акцентите на проучването са търсене на ефекти, предизвикани от действието на тези комплекси върху протичането на вирус-индуцираната карциногенеза (процес при който онкогенни вируси и специфични вирусно-клетъчни взаимодействия отключват злокачествена трансформация на клетките и предизвикват туморна патология в живия организъм).

Скринингът на ефектите на по-горе описаните субстанции е реализиран чрез експериментален подход върху култивирани в лабораторни условия човешки и животински туморни клетки, трансформирани с HPV18, Мс29 (съдържащ гена v-тус) и RSV (съдържащ гена v-src).

Избраната тематика на дисертационния труд, разделена от докторанта в две изследователски цели и 6 конкретни задачи е дала възможност за получаване на оригинални научни приноси и научно-приложни разработки.

Оценка на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд е написан на 218 стр. и съдържа 73 фигури и 58 таблици. Списъкът на цитираната литература включва 302 заглавия. Конструиран е съобразно изискванията на ЗРАС и неговия Правилник, като към него е представен автореферат, отразяващ задоволително всички раздели. Структурата спазва общоприетите изисквания - увод, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи,

резултати и дискусия, изводи, приноси и литература и накрая обобщени новополучени данни, свързани с цитотоксичната активност на новосинтезирани комплекси на метали с различни лиганди (шифови бази, салиномицин, модифицирани с 1,8-нафталимиди глюкозамини, наночастици и др.). Данните за влиянието на изпитваните съединения върху репликацията на човешки херпесни вируси (HSV-1/HHV-1 и HSV-2 / HHV-2) са индиректно свързани отново с канцерогенезата.

При необходим минимум от 30 точки за защита на дисертационен труд в професионално направление 4.3. „Биологически науки“ (според ЗРАС в Република България и Правилника за неговото приложение), в таблицата с разделите с показатели от 5-ти до 10-ти, докторантът събира 35 точки. Във връзка с темата на дисертационния труд са представени две научни публикации – подробен обзор с квантил Q2 и статия с квантил Q3. Към днешна дата е налице още една научна статия, редактирана в чужбина в списание с импакт фактор с участие на докторанта.

Личните ми впечатления от работата на докторанта под ръководството на научния ръководител ми дават основание да не се съмнявам, че Христо Христов има основен принос в получаване на резултатите, включени в дисертацията.

Литературният обзор с обем 49 страници, чрез подразделенията си (ракови заболявания, вирусна канцерогенеза, метали в медицината, нанотехнологии, наномедицина и наноонкология, шифови бази, салиномицин) прави преглед на над 300 литературни източника и обхваща съществената част от научните познания и техники по тези направления. Изключително пълен, натоварен със съвременни модерни данни и добре илюстриран е прегледът на онкологичните терапевтични подходи. Върху тази основа докторантът и научният му ръководител избират експериментални схеми за изследване. Литературната интерпретация на съществуващите налични данни провокира проведеното проучване на чувствителността на различни линии туморни и нетуморни клетки при въздействие на изпитвани съединения - метални комплекси, модифицирани глюкозамини и др.

Наличните проучвания върху метални комплекси и техният противотуморен потенциал не предоставят цялостни данни за ефектите на новосинтезирани комплекси на шифови бази, салиномицин–метални йони и хитозан-базираните системи на основата на есенциални метали (мед, цинк, кобалт, манган, никел) и рутений върху онковирусно трансформирани клетъчни модели. Там където има такива данни липсват изследвания за

спектъра на цитотоксичност и антипролиферативната активност. Задълбочени проучвания относно потенциалните механизми като индукция на апоптоза, промени в експресията на вирусни онкогени (v-тус, v-src) и въздействие върху клетъчни сигнални пътища, свързани с вирусно индуцираната злокачествена трансформация направо липсват.

Експерименталният материал за изследването е комплекс от избрани разнообразни субстанции, имащи евентуално отношение към терапевтични подходи в онкологията и позволяващи реална статистическа обработка на резултатите. Това са: метални комплекси на шифови бази - I група (шифова база SALTIAZ), метални комплекси на шифови бази - II група (шифова база V – V комплекси), метални комплекси на шифови бази - III група (шифова база L – L комплекси), метални комплекси със салиномицин, глюкозамини модифицирани с 1,8-нафталимиди. На въпрос защо именно този набор субстанции се проучва отговорът би могъл да е, че са налице данни, че металните комплекси на шифови бази модифицират окислително–редукционния баланс на клетките и взаимодействат с нуклеинови киселини и белтъци, както и че повлияват митохондриалната функция, което води до ефекти на подтискане на клетъчното развитие и до цитотоксичност, като това е индиректно очаквана антитуморна активност. От друга страна метал–салиномициновите комплекси представляват интерес поради способността на салиномицина да атакува туморни стволови клетки, нарушавайки йонната хомеостаза. Прилагането на хитозан и неговите модификации позволява създаването на биосъвместими носещи системи, които повишават клетъчното усвояване на екстрацелуларни продукти.

Целите на дисертационния труд, както и изпълнението на поставените задачи за решаване, са свързани с изследователски подходи по отношение описания по-горе експериментален материал. Обект на проучване в представената ми дисертация е *цитотоксичната и потенциална антитуморна активност на новосинтезирани метални комплекси на шифови бази, метални комплекси на салиномицин с йони на есенциални метали и рутений, както и наноразмерни модификации на хитозан, изследвани върху култивирани в лабораторни условия човешки и животински туморни клетки, трансформирани с HPV18, Mc29 (съдържащ ген v-тус) и RSV (съдържащ ген v-src).*

Изследователският подход на автора на дисертацията включва достатъчни като брой, обем и репрезентативност методи използвани във вирусологията – клетъчнобиологични, имунологични, общо биохимични, морфологични, включително клетъчно моделиране (напр. разработването на *in vitro* клетъчна система за заразяване с HEV и поддържане на вирусната репликация).

Целият обем на раздела **Резултати и дискусия** заема общо 104 страници от изложението (от 84 до 188 стр.), като почти навсякъде описаните резултати от експериментите са съпроводени с дискусия на място веднага. Значението на тази част от дисертационния труд се подчертава от факта, че резултатите от проведените експерименти дават възможност за извеждане на биомедицински изводи и заключения свързани с терапевтичната онкология. Например резултатът, че металните комплекси с шифови бази или салиномицин *in vitro* намаляват преживяемостта и 2D/3D растежа на трансформирани с вирус туморни клетки, може да се пренесе със значителна достоверност като ефект и в условията *in vivo*. Усилването на този ефект при увеличаване на концентрацията и времето на въздействие допълва резултата и е добре илюстрирано графично в дисертацията. Пак в този смисъл *in vitro* установеният по-слаб цитотоксичен ефект на модифицираните с 1,8-нафталимиди глюкозамини не допуска очакване за евентуално терапевтично въздействие при приложение *in vivo*. Спорни като ефект при канцерогенезата са резултатите, получени при проучването на хитозан и модифициран хитозан. Там изследователският подход на докторанта ни показва, че те не повлияват репликацията на HSV-1 (щам F) и HSV-2 (щам BA).

Съпоставката, направена по време на експериментите на чувствителността на туморни и нетуморни човешки ембрионални клетки от линия Lер-3, води до крайните изводи в дисертационния труд. Цитотоксичният ефект на изпитваните метални комплекси с шифови бази и салиномицин и модифицираните с 1,8-нафталимиди глюкозамини е анализиран допълнително с ефектите им върху три използвани в клиничната практика антитуморни препарати – цисплатина, оксалиплатина и епирубицин. Като резултат е налице важно обобщение (ясно показано в табличен вид в съответния раздел в дисертацията) подчертаващо съществен резултат от експериментите.

Друг раздел на дисертацията третира силно изразени цитотоксични и съответно потенциални антитуморни свойства върху клетъчна линия HeLa на комплексите на салиномицин с мед, цинк и кобалт. Този факт предполага възможен адитивен терапевтичен ефект на тези продукти при комплексното третиране на карцином на

шийката на матката у човек, още повече, че цитотоксичната им активност надвишава тази на утвърдените антитуморни препарати цисплатина, оксалиплатина и епирубицин в аналогични условия.

Две отделни експериментални задачи и изследователски цели са реализирани от докторанта и включени в представения ми за рецензиране труд. Това са задачи свързани с разработване *in vitro* на клетъчна система за заразяване с HEV и поддържане на вирусната репликация в лабораторни условия, както и определяне на съдържанието на метали в кокоши яйца от различни териториални зони и системи за производство. Резултатите от тази експериментална дейност, извършена в периода на оформяне на дисертационния труд и включени в него в определена степен го разширяват .

Дискутиран е въпросът за хетерогенността на туморните клетъчни линии и свързаността им с етиопатогенезата на туморите от които произхождат. Той е разгледан от имунологична и морфологична гледна точка въз основа на установени ясно изразени различия в характеристиките им.

Авторефератът включва основните резултати и приноси на дисертационния труд.

Препоръките ми са при бъдеща научноизследователска дейност на докторанта да се работи за разширяване на изследването с нови субстанции от подобна категория, суспектни за потенциално антитуморно действие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

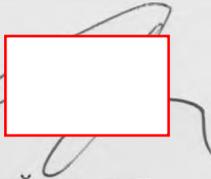
Дисертационният труд на Христо Кънчев Христов включва резултатите от няколкогодишно вирусологично изследване, актуално за медикобиологичните схеми на терапия в онкологията. Непрекъснатото оптимизиране на терапевтичното поведение в онкологията е изключителна задача на съвременната медицина, фармакология, вирусология, клетъчната биология и молекулярната патология, а това прави дисертацията ценна с практическата си полезност.

Участието на докторанта в 10 национални и 17 международни научни форума е позволило научната общност да се запознае и оцени постигнатите резултати. Трите научни статии с участие на докторанта в списания, осигуряващи необходимите точки според ЗРАС РБ за защита на дисертационен труд, са получили добър научен отзвук, за което говорят наличните повече от 25 цитата на тези трудове към днешна дата.

Докторантът притежава знания и умения за успешна научноизследователска работа по научната специалност вирусология.

Материалите и документите по процедурата отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на този закон и Регламентите за придобиване на ОНС „Доктор” в ИЕМПАМ – БАН.

Давам положителна оценка за проведеното научно изследване, отразено в завършен дисертационен труд, като **предлагам на почитаемото Научно жури да присъди на Христо Кънчев Христов образователната и научна степен „Доктор”** в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление: 4.3 Биологически науки, научна специалност „Вирусология“.

Изготвил рецензията: 

Проф. д-р Димитър Кадийски, дмн

София, 19.02.2026 г.