

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ  
И-Т ПО ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА МОРФОЛОГИЯ,  
ПАТОЛОГИЯ И АНТРОПОЛОГИЯ С МУЗЕЙ  
Вх. № 55  
26.02 2021 г.  
СОФИЯ

Рецензия за ОНС „Доктор“

## РЕЦЕНЗИЯ

от Проф. Д-р Анна Найденова Толева, дм

Професор по физиология, Директор на Медицински колеж, Тракийски университет,  
Стара Загора

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'  
професионално направление 4.3 Биологични науки  
докторска програма Морфология

Автор: Десислав Русев Динев

Форма на докторантурата: редовна подготовка

Катедра: Институт по експериментална морфология, патология и  
антропология с музей

Тема: Цитотоксична активност на метални [Cu(II), Co(II)] комплекси с Шифови бази и  
Дисулфирам при човешки и животински туморни клетки

Научен ръководител: проф. Радостина Ивайлова Александрова

### 1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с

Чл. 6 (1) от ПРАВИЛНИК за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Института по експериментална морфология, патология и антропология с музей, БАН.

### 2. Кратки биографични данни за докторанта

Дисертантът е завършил ОКС „Бакалавър“ по специалността Биология в Софийски университет през 2013 г. Две години след това успешно завършва магистърска програма по Клетъчна биология и патология. От 1-ви декември 2016 е докторант *Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей (ИЕМПАМ) – БАН, Ул. „Акад. Георги Бончев“, бл. 25, София 1113, България*. Участва много активно в научните форуми, организирани от института. Езиковите и дигиталните му компетенции са на високо ниво. Изпълнил е цялостната докторантска програма, като изпълнението надхвърля изискуемия минимум.

### **3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи**

Актуалността на тематиката, на която е посветил своите проучвания и дисертационен труд Десислав Динев е безспорна. Бих искала да подкрепя това свое твърдение с някои факти относно честотата на заболяемостта и смъртността от туморните заболявания. В доклад на Международната агенция за изследвания на рака към Световната здравна организация е отбелязано, че за последните 6 години болните от рак са се увеличили с 28%. Предвижданията, базирани на различни математически модели прогнозират висок ръст – около 60% на заболяемостта до 2040 година, като в бедните страни той ще бъде значително по-висок - 81%. Освен това онкологичните заболявания са на второ място като причина за смърт. Статистическите данни през 2018 година показват, че 3 млн. души в ЕС са диагностицирани с рак, а броят на починалите е стряскащо голямо число - 1,4 млн. Това превръща туморните заболявания в едно от най-разпространените епидемични неинфекциозни социално значими заболявания. Независимо от големия успех в разработването и прилагането на редица оперативни и консервативни методи и постигнатите безспорни успехи, проблемът си остава във фокуса на научната общественост. Не без значение е фактът, че пандемията от Ковид-19, стресът, който я придружава и настъпилите промени в различните органи могат да станат източник на още по-голям ръст на раковите заболявания. Гореспоменатите факти доказват недвусмислено значимостта и актуалността на тематиката на дисертационния труд.

### **4. Познаване на проблема**

Въпросът за познаването на проблема от докторанта, намира своя отговор в представения от него литературен обзор. Авторът на дисертационния труд прави много задълбочен анализ на най-съществените аспекти на проблема. В началото на своето изложение, той проследява общите характеристики на туморогенезата: нарастващата честота на появата, рисковите фактори и значението им за развитието на процесите, стратегиите за ранна диагностика и лечение, фенотипната и функционалната хетерогенност на туморните клетки, както и генетичната нестабилност и нейното значение. Много задълбочено и компетентно са дискутирани предизвикателствата пред съвременната лекарствена терапия. Анализирани са страничните и токсични ефекти на ниво органи и системи при разнородните групи лекарствени средства, които значително допринасят за намаляване ефективността на терапията и за влошаване качеството на живот на лекуваните пациенти. Авторът фокусира вниманието си и на лекарствената резистентност. Той разглежда различните ABC преносители, механизма на техния ефект, както и проучванията, свързани със създаване на инхибитори с цел преодоляване на лекарствената резистентност. След финалния акорд на добре известното до настоящия момент, той се обръща към новите факти и перспективи за терапията на раковите забо-

лявания. Металите, химичните елементи, прецизно регулирани от хомеостатичните механизми, но този път са разгледани в светлината на ролята им при туморите. Голяма част от обзора му е посветена на медта, нейните химични характеристики, разпространението ѝ, таргетни органи и тъкани, участието ѝ в редица физиологични процеси, както и заболяванията, свързани с отклонения в нейната хомеостаза. В заключение се фокусира и върху положителния ефект на различни медни хелатори и медни соли при лечение на туморите, като отбелязва, че не без значение е значително по-малката токсичност на тези съединения. В същия план разглежда и кобалта, отбелязвайки ниската му токсичност, както и участието му в структурата на изключително важния за човешкото здраве витамин В12. Кандидатът се спира и на знанието на шифовите бази и техните съединения с металите като потенциални противотуморни агенти. Финалната част от обзора е посветена на характеристиките, предимствата и недостатъците на различните видове клетъчни култури, използвани като моделни системи за изследване на ефектите на потенциални противотуморни препарати.

Всичко гореизложено ми дава основание да оценя високо творческия и аналитичен подход на докторанта, както и задълбочените му познания върху изследвания проблем. Целите и задачите са правилно формулирани и произтичат от литературния обзор за наличието на недостатъчно данни по отношение ефекта на новосинтезирани метални [Cu(II), Co(II)] комплекси с Шифови бази и дисулфирам върху пролиферативната активност и преживяемостта на клетъчни култури от човешки и животински туморни клетки.

## **5. Методика на изследването**

Използваните материали и методи при провеждане на проучването напълно кореспондират на формулираните задачи. Дисертантът използва като експериментален модел различни клетъчни култури, на които определя преживяемостта и пролиферативната активност, както и токсичността на тестваните препарати. За тези цели, той прилага разнообразен спектър от тестове, които му дават възможност да регистрира и впоследствие да анализира редица параметри. Експериментите са много добре планирани и проведени, а получените резултати са с добра информативна стойност и възможност за оценка и анализ на получените данни. Използвани са подходящи за целите на дисертацията статистически методи.

## **6. Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Представеният ми проект за дисертация за придобиване на научната и образователна степен "Доктор" е написан в обем на 183 страници и съдържа 68 фигури и 48 таблици. Отделните части на дисертацията са много добре балансирани като обем и съотношение и напълно съответстват на изискванията за докторска дисертация. Авторът е използвал 83 литературни източника, отразяващи състоянието на изследванията по проблема, предимно през

последните две десетилетия. В гореизложените параграфи относно актуалността и методологията на разглеждания проблем, представих моите впечатления за тези две глави. В главата резултати е представил изключително подробно графични и таблични изображения на изследванията си върху преживяемостта и пролиферативната активност на различни клетъчни култури под влияние на подходящо подбрани дози метални съединения с шифовите бази, получени при кондензацията на валин с треонин, триптофан и тирозин в различни интервали интервали от време. Много добре е илюстрирана динамиката на настъпилите промени след използване на подходящи дозови режими. В табличен вид са представени йерархичните редове, отразяващи чувствителността на използваните експериментални клетъчни модели към тестваните съединения. В подкрепа на графичните и таблични данни са представени и резултатите от хисто-химичните изследвания.

Дискусията на получените резултати е компетентна, задълбочена и критична. Началната ѝ част е посветена на обосновката на избора на прилаганите препарати и експерименталните модели. Направен е анализ на дозо- и времезависимия ефект на цитотоксичните и антипролиферативни свойства на използваните съединения. Дискутирано е тяхното въздействие в сравнение с това на известни антитуморни съединения, като е открит по-изразеният ефект на медните комплекси. Съпоставено е и значението на различните изследователски методики за получените резултати. Интерес представлява и дискусията за цитотоксичното въздействие и чувствителността на туморни и нетуморни клетки с еднакъв произход към прилаганите агенти. Финалната част от дискусията е опит за изясняване на механизмите на цитотоксичния и антипролиферативен ефект на изпитваните субстанции и перспективите за допълнителни проучвания по въпроса, които да внесат допълнителна светлина по тези проблеми.

#### **7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката**

Въз основа на направения анализ на литературните данни и собствените резултати са представени 7 изводи, които произтичат логично от получените резултати и направената дискусия. Формулирани са 3 оригинални приноса, които имат както научно-теоретичен характер, така и научно-приложно значение и касаят данни за влиянието на 8-те новосинтезирани комплекси на Cu(II) и Co(II) с Шифови бази върху преживяемостта и пролиферативната способност на култивирани в лабораторни условия туморни и нетуморни клетки, зависимостта между строежа/структурата и биологичната активност (цитотоксична/антитуморна) на изследваните метални комплекси и ефектите на дисулфирама върху трансформирани с ретровирус плъщи саркомни клетки. Приемам и формулираните два допълнителни приноса – с потвърдителен и с приложен характер.

## 8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Към дисертационния труд са приложени 4 публикации, като едната от тях е в списание с Импакт фактор, две са в списания, индексирани във Web of science и четвъртата е под печат. В двете публикации кандидатът е първи автор, а в другите две – втори.

## 9. Лично участие на докторанта(ката)

Прегледът на предложените ми материали и водещата позиция на автора в трудовете към дисертационната разработка ми дават основание да дам висока оценка на личното участие на докторанта в планирането и провеждането на експериментите, анализа на резултатите и в тяхното разпространение сред научните среди.

## 10. Автореферат

Авторефератът е представен в съответствие със стандартите и изискванията за този вид научен труд. Той отразява в компресиран и достатъчно информативен вид най-съществените елементи от дисертационния труд.

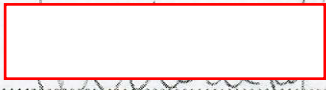
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички* изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на ИЕМПАМ. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на Института по експериментална морфология, патология и антропология с музей.

Дисертационният труд показва, че докторантът Десислав Делев **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Морфология, като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди научна степен 'доктор'** на Десислав Делев, в докторска програма по Морфология.

22.02. 2021 г.

Рецензент:   
.....  
Проф. Д-р Анна Толева, дм