

**БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ**  
**И-Т ПО ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА МОРФОЛОГИЯ,**  
**ПАТОЛОГИЯ И АНТРОПОЛОГИЯ С МУЗЕЙ**  
Вх. № ..... 71 .....  
..... 12.03 ..... 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: **“ПРОУЧВАНИЯ IN VITRO ВЪРХУ ЦИТОСЪВМЕСТИМОСТТА И ОСТЕОИНДУКТИВНОСТТА НА НОВИ МАТЕРИАЛИ ЗА КОСТНИ ЗАМЕСТИТЕЛИ”**

**Докторант:** Бойка Димитрова Андонова-Лилова, 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

### **Актуалност на темата**

Представеният дисертационен труд е част от дългогодишните проучвания на нашата работната група, насочени към изследване на цитосъвместимостта и остеиндуктивната активност на нови материали за костни заместители, за чието успешно осъществяване докторантката Бойка Андонова-Лилова има важна заслуга. Костно-ставните заболявания са едно от водещите здравни, социални и икономически предизвикателства на нашето време, а значението им нараства с увеличаването на продължителността на живота на хората и стремежа към осигуряване на здравословно стареене. Недостатъците на т.нар. автоложни и алогенни костни присадки както и несъвършенствата на прилаганите в момента в клиничната практика материали за костни заместители поставят на дневен ред необходимостта от създаване на нови материали с подобрени биологични свойства (включително биосъвместимост,

остеокондуктивност и остеоиндуктивност). Особено обещаващ подход в това отношение е костното тъканно инженерство, при което с помощта на 3Д матрица, стволови клетки и подходящо въздействие върху тях се постига остеогенното диференциране на клетките и възстановяването на увредената / загубената костна тъкан и нейните нормални функции.

### **Структура на дисертационния труд**

Дисертационният труд е представен на 242 страници и съдържа обичайните раздели: Въведение-3 стр; Литературен обзор – 52 стр; Цел и задачи – 1 стр; Материали и методи – 37 стр; Резултати -105 стр; Обсъждане 19 стр; Изводи – 1 стр; Приноси – 1 стр.; Използвана литература -14 стр; Списък на публикации във връзка с дисертационния труд -3 стр; Благодарности към проекти - 2 стр.; Награди -1 стр. Дисертационен труд съдържа 125 чернобели и цветни фигури (преобладаващата част от които са комбинирани) и 19 таблици.

**Въведението** насочва към важността на избраната тема и още в него ясно проличава високата мотивация на докторантката да даде най-доброто от себе си за търсенето на нови материали и подходи за решаване на един от най-парещите проблеми на нашето време – костно-ставните заболявания, които са една от водещите причини за настъпване на трайно инвалидизиране и значително намаляване на качеството на живота на страдащите.

В **Литературния обзор** последователно са разгледани състава, структурата и физиологията на костите и процеса на естественото им ремоделиране; патологичните изменения в костите и ставите; възстановяването на фрактурите; предимствата и недостатъците на наличните материали за костни заместители; животинските модели за изпитването им; същността на костното тъканно моделиране, като специално внимание е отделено на биологията и ролята на стволовите клетки и по-специално на мезенхимните стволови клетки (МСК). Литературният обзор съдържа 7 таблици и 12 фигури.

**Целта и задачите** са ясно и точно формулирани. В раздела **Материали и методи** са описани изпитваните материали за костни заместители – общо 21 новосинтезирани калциевофосфатни материали (КФМ) от три групи: прахови образци от модифицирани с метали [Mg<sup>2+</sup> и/или Zn<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup>] КФМ – 8 броя (Група 1); композитни материали – 6 броя (Група 2); Цименти – 7 броя (Група 3). Представена е подробна, но стегната информация за получаването им и техните химични и

физикохимични свойства. Специално внимание е отделено на подготовката на пробите. За изпитването на цитосъвместимостта и остеогенната им активност са използвани широк кръг клетъчни моделни системи (първични култури и постоянни клетъчни линии; с човешки, миши, плъши и говежди произход; нетуморни и туморни клетки; крайно диференцирани и стволови / прогениторни клетки) както и пъстра палитра от разнообразни методи – цитоморфологични, цитотоксични, имуноцитохимични, биохимични, молекулярнобиологични, с чиято помощ са проведени индиректни и директни експерименти. Разделът е онагледен с 8 таблици и 10 фигури.

Получаването на **резултатите** следва хода на поставените цел и задачи. Изследователската дейност започва с оптимизирането на експерименталната постановка чрез избор на най-подходящ подход за подготовка на пробите, проследява влиянието на различни параметри върху преживяемостта и пролиферацията на клетъчни култури с различни произход и характеристики, „надграждането“ им става не само във връзка с постепенно увеличаващия се брой изпитвани съединения и разширяването на обхваната на прилаганите методики, но и със задълбочаване на проучванията, водещо до избор на най-обещаващите кандидати за костни заместители и последващо изпитване на остеогенната активност на някои от тях при човешки МСК от мастна тъкан. Резултатите са обобщени в 4 таблици и 103 цветни и чернобели фигури.

В **Обсъждането** е направен критичен анализ на получените собствени резултати, посочените са мотивите, диктували взимането на решения в хода на изследователския процес, потърсено е мястото на собствения принос в необятното поле на науката.

Въз основа на получените резултати са направени 4 **изводи** и са формулирани 5 **приноси**, от които 3 са оригинални, 1 с потвърдителен характер и 1 с приложен. За пръв път са получени оригинални данни за цитосъвместимостта на 21 нови материали за костни заместители, отнасящи се към групи с различни състав /структура, химични и физико-химични свойства. Чрез провеждане на директни експерименти и анализ със сканираща електронна микроскопия е доказана способността на някои от тях (Материали от Група 3) да позволяват прилепването и пролиферацията на клетките на повърхността и във вътрешността им. Установените зависимости между състава /структурата на материалите и биологичната им активност ще улесни синтезирането на нови костни заместители с подобрени в желана от нас посока свойства. Едно от изпитвани съединения - циментът АСР-ТА (аморфен калциев фосфат, модифициран с

винена киселина) е разпознато като нов цитосъвместим и остеоиндуктивен материал, способен да стимулира пролиферацията и остеогенната диференциация на човешки МСК от адипозна тъкан.

Списъкът с цитирана литература включва 153 литературни източника, 10 от които на кирилица и 143 на латиница, като преобладаващата част са от последните 10 години.

### **Автореферат**

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.

### **Визуализиране на получените знания и резултати**

По темата на дисертационния труд са публикувани 14 статии, 8 от които в международни реферирани и индексирани в световни бази данни с научна информация списания (едното с импакт фактор и квантил - Q2) и 6 в сборници с доклади от научни форуми, проведени у нас и в чужбина. Резултатите са представени на редица международни и национални конференции, в които Б. Андонова – Лилова е взела участие със 72 постера/доклада.


### **Лични впечатления от докторанта**

Познавам Бойка Андонова от 2008 г., когато беше моя студентка в часовете за лабораторни занятия по генетика. Тя стана наш кръжочник, а през 2011 г. успешно защити дипломната си работа, подготвена в нашата секция. В началото на същата година официално стана член на нашата работна група. Б. Андонова винаги ме е впечатлявала със своята любознателност и афинитет към новите технологии, със способността си да намира оригинални решения на поставените ѝ задачи, с творческото си мислене и силно развито чувство за отговорност. Тя е не просто надежден колега, но и добър приятел, на когото винаги можем да разчитаме.

**Заключение:** Дисертационният труд представя комплексно изследване върху цитосъвместимостта и остеогенната активност на 21 модифицирани калциево-фосфатни материали за костно тъканно моделиране с различни състав, структура и химични/физикохимични свойства. Бойка Андонова – Лилова е изпълнила успешно

поставените в дисертационния труд цел и задачи. В хода на подготовката му е придобила богат методичен опит и познания в областта на клетъчната биология, молекулната и клетъчната токсикология, костното тъканно моделиране, включително изолирането и работата с мезенхимни стволови клетки, което ще допринесе за успешното ѝ професионалното развитие като 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 Бойка Димитрова Андонова-Лилова образователната и научна степен „Доктор” в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика; професионално направление 4.3. „Биологически науки” (Специалност „Морфология“).



12 март 2021 г.  
София

.....

/проф. д-р Радостина Александрова/