

СТАНОВИЩЕ

От: проф. д-р Ренета Александрова Тошкова, доктор, от ИЕМПАМ – БАН, назначена за член на научно жури със заповед на № 304/02.05.2018г. на Директора на ИБФБМИ-БАН.

Относно: Защита на Дисертационен труд за получаване на образователната и научна степен „Доктор”, в област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.3. „Биологически науки“, научна специалност „Биофизика“

Тема на дисертационния труд: „Влияние на анти-туморни агенти върху клетъчния мембранен интегритет и цитоскелет“

Автор на дисертационния труд: инж. Веселина Пламенова Узунова, редовен докторант към секция „Липид-белтъчни взаимодействия” на ИБФБМИ-БАН.

Научни ръководители: Проф. Д-р Румяна Цонева- Велинова

Проф д-р Албена Момчилова –Панкова, дбн

Дисертационният труд на Веселина Пламенова Узунова е посветен на актуален проблем за науката от съществено значение за човешкото здраве - терапия на злокачествени заболявания при човека. С цел преодоляване на недостатъците и страничните ефекти на конвенционалната антитуморна терапия, съвременните проучвания са насочени към изследване и характеризиране на нови антитуморни агенти или комбинации на вече съществуващи такива, на природни съединения, на нови биоматериали, както и разработване на нови методи на лечение или съпътстващи терапии.

Дисертационната разработка съдържа обичайните раздели. Обзорът е целенасочен, отличава се с ясен научен стил и представя систематизирана информация за: Рак на гърдата и експериментален *in vivo* модел на хамстер; Биология на рака с акцент върху цитоскелетна организация, клетъчна адхезия и ролята им при туморно метастазиране, клетъчния цикъл и апоптоза. Подробно е описана химичната структура и механизъм на действие на антрациклиновите антитуморни антибиотици и на нов клас алкилфосфохолинови препарати с представители доксорубицин и еруфозин. Дискутира се структурата и антитуморния потенциал на природни продукти – хемоцианини от мекотели и артроподи. Вниманието е насочено към нови биоматериали на основата на електропроводими и биосъвместими и биоразградими полимери, повлияващи тъканната регенерация или инхибиращи туморното разрастване при локално прилагане. Включените 3

таблицы и 17 фигури в обзора с коректно цитирани източници улесняват читателя.

Правилно е формулирана основната цел и аргументирано са набелязани 4 основни задачи с 10 подзадачи.

Дисертационният труд е прецизно изпълнен с прилагане на адекватен набор от класически и съвременни експериментални методи: клетъчно-културални; молекулярно-биологични; спектрометрични; химични; хроматографски; цитоморфологични; светлинна, флуоресцентна и имунофлуоресцентна микроскопия; флоуцитометрия; опити *in vivo*; статистически анализи и обработващи програми и др. Опитите са изведени в подходящи *in vitro* и *in vivo* моделни системи при наличието на необходимите контроли. Използваните техники са старателно и подробно описани, което дава възможност да бъдат възпроизведени в други лаборатории.

В раздел „Резултати и дискусия“ са включени собствени данни на докторантката от впечатляващи по обем и методичен обхват изследвания. Резултатите са убедителни, онагледени с 69 комбинирани фигури и 3 таблици и подробно анализирани в съответствие с известните в литературата данни. Статистическата обработка и добрата илюстрация позволяват да се даде висока оценка на проведените изследвания и получените резултати. Дискусията е направена паралелно с представяне на резултатите, а краткото обобщение в синтетичен вид резюмира получените резултати.

Точно, кратко и ясно са формулирани 10 извода. Изведени са 9 научни и научно-приложни приноси, които обогатяват науката с нови оригинални данни и са с потенциално значение за клиничната практика. Като най-съществени са: -установеният синергичен антипролиферативен *in vitro* ефект на комбинация от еруфозин с доксорубицин или с хемоцианин с потенциал за преодоляване на множествената лекарствена резистентност; - влиянието на еруфозин върху количеството на синтезирани белтъци подпомагащи клетъчната адхезия (Rho-A и виментин), върху липидния профил и нивата на S1P, които определят процесите на намалена клетъчна адхезия, пролиферация и миграция на раковите клетки; - промяната в клетъчния цикъл на ракови клетъчни линии под въздействие на еруфозин, чрез индукция на суб-G1 фаза и G2/M клетъчен арест; -наблюдаваният адитивен анти-туморен ефект при комбинирано прилагане на еруфозин и доксорубицин *in vivo* в хамстер;- извършеното за първи път контролирано освобождаване на еруфозин от PCL/PEO полимерна матрица в модел на хамстери.

Обективен критерий за високото качество на дисертационния труд са отпечатаните 6 научни публикации, 3 от които публикувани в списанията Carbohydrate polymers(2016); RSC Advances(2015) и Compt. rend.Acad. bulg.

Sci.(2015), с **общ импакт фактор 7.741**; 1 - в международно списание без импакт фактор (Breast Cancer Cells, Science Forecast Publications LLC.,-2018) и 2 в сборник трудове от национални конференции. Забелязаните 18 цитата са доказателство за международно признание на отпечатаните научни факти. Научни резултати по темата на дисертацията са представени с 6 доклада и 10 постера на национални и международни научни форуми. Основна част от научните изследвания докторантката е реализирала в секция “Липид-белтъчни взаимодействия” на ИБФБМИ-БАН, с финансовата подкрепа по проекти DNTS/Germany 01/003; DNTS/Germany/004; ДФНИ-БО 02/5, ДФНИ-БО 02/23 и ДН 11/1 от 2017г, в които докторантът е участник и ръководител на проект № ДФНП-128/12.05.2016 в рамките на „Програма за подпомагане на младите учени в БАН”. Личният принос на докторантката е безспорен.

В заключение дисертационният труд е завършена и прецизно осъществена научна разработка с изразена иновативност. Получените данни са с научен и научно-приложен характер: обогатяват и разширяват наличните познания в областта на експерименталната онкотерапия и очертават перспектива за разработване на нови терапевтични агенти и стратегии с потенциално приложение в медицинската практика. С придобитите теоретични знания, изследователски умения и успешно изпълнени образователна и научна програми, докторант Веселина Узунова е изграден учен, способен за самостоятелна научно-изследователска работа и напълно покрива качествените и количествените критерии на ЗРАС в РБ и съответните правилници за неговото приложение.

На базата на гореизложеното с висока убеденост давам положителна оценка на дисертационния труд и препоръчвам на членовете на почитаемото Научно жури да гласуват с „ДА” за присъждане на образователната и научна степен „Доктор” на Веселина Узунова в област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.3. „Биологически науки“, научна специалност „Биофизика“.

04. юли. 2018г
гр.София

Проф. д-р Ренета Тошкова, Доктор