

С Т А Н О В И Щ Е

от доц. д-р **Иванка Милошева Цаковска**,
Институт по биофизика и биомедицинско инженерство – БАН

относно дисертационен труд на тема:

**"Биологична активност на производни на дитиокарбоновата киселина
/ксантогенати/"**

за присъждане на образователната и научна степен **"доктор"**

автор: **Цвета Димитрова Стоянова**

научен ръководител: **доц. Албена Александрова**

консултант: **д-р Станислав Янев**

Цвета Димитрова Стоянова започва професионалното си научно развитие в Института по невробиология на БАН през 2013 г като биолог, следва редовна докторантура и в момента работи като асистент в същия институт.

Дисертационният ѝ труд е разгледан и насочен към защита от Научния съвет на Института по невробиология на БАН. Прегледът на материалите показва, че законовите изисквания по провеждането на докторантурата са спазени.

Основен обект на представения ми за становище дисертационен труд са производни на дитиокарбоновата киселина - ксантогенатите, които като е известно са широко използвани в химическата индустрия. Интересен факт е, обаче, че техните биологични ефекти и механизъм на действие са относително слабо проучени. Сред пионерите в тази област е групата, в която работи докторантката. Настоящото изследване продължава тези изследвания като допълва наличната информация за метаболизма на ксантогенатите от определени изоформи на цитохром P450 (CYP450), разширява изследванията по отношение на взаимодействия и метаболизъм на ксантогенатите от други оксидоредуктазни ензими, изследва механизмите на антиоксидантното им действие. В този смисъл определям изследванията като **актуални и перспективни**.

Дисертацията следва **класическа и логична структура** с резонно съотношение на отделните секции и добра онагледеност с таблици и фигури.

Краткото и стегнато **въведение** логично води до **целта**, а именно изследване на взаимодействието и метаболизма на ксантогенатите от биологични и химични моделни системи, генериращи различни реактивни форми на кислорода за изясняване на механизма на антиоксидантното им действие. За изпълнението ѝ са коректно формулирани **пет научни задачи**.

Литературният обзор е информативен и конкретен и въвежда цялата необходима информация по отношение на обектите на изследване. Той показва добро разбиране на изследователската област и проследява стегнато наличното знание, както и

нишите, някои от които са предмет на настоящото изследване. **Методите** са коректно и изчерпателно описани. **Резултатите** от дисертацията следват формулираните изследователски задачи. По отношение на СУР450 са детайлно изследвани мястото и характерът на промените в структурата на ксантогенатите под действието на СУР2В1 и какви реактивни форми на кислорода участвуват в тези процеси. По-нататък са проведени експерименти за изясняване на механизма на взаимодействието на ксантогенатите с други изоформи на цитохромите, а именно СУР4А11 и СУР2Е1. Те са подкрепени с *in silico* експерименти, базирани на докинг в активното място на ензимите. Проведеното интердисциплинарно изследване подкрепя хипотезата, че е налице различен начин на взаимодействие на ксантогенатите с двете СУР изоформи, при което се предизвикват различни конформационни промени в молекулите на ксантогенатите, което от своя страна води до различни промени в ензимната молекула. Изследването на промените в структурата на ксантогенатите от химическа моделна система, продуцираща супероксиден радикал демонстрира различен механизъм на взаимодействие между ксантогенатите и супероксидните радикали, в сравнение с взаимодействието им с други реактивни форми на кислорода. Анализите показват, че промените, които настъпват в структурата на ксантогенатите в химическа система, продуцираща супероксиден радикал съвпадат с промените при метаболизма на ксантогенатите от СУР2В1.

Втората основна група резултати се отнасят до изследване на взаимодействието на ксантогенатите с ензимни и неензимни системи, използващи водороден пероксид. Експериментите показват, че взаимодействието с хем-съдържащи пероксидази води до конкурентно инхибиране на пероксидазната реакция и образуване на различни метаболити в сравнение с тези, получени под действието на СУР2В1. В същото време е показано, че взаимодействието на ксантогенатите с водороден пероксид и флавин монооксигенази води до превръщането на субстрата до един единствен метаболит, съответния перксантат.

Задълбочените изследвания върху механизма на антиоксидантно действие на ксантогенатите показват, че те действат като скевинджъри на свободни радикали.

Добро впечатление прави проведената **обобщена дискусия**, която следва резултатите от дисертационното изследване. Проведеният анализ, сравнителното разглеждане на резултатите спрямо наличното знание в областта на дисертационното изследване, логичните и коректно изложени хипотези демонстрират добро познаване на проблема и изграден научен капацитет.

Направените **изводи** коректно обобщават представените резултати и анализи. На тази база са формулирани **четири приноса**, изясняващи механизма на действие на ксантогенатите върху различни биологични системи. Практически приносите на дисертацията могат да се обобщят като разширяване на научното знание по отношение на потенциално терапевтично приложение на изследваните вещества.

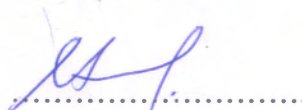
С изключение на някои стилистични неточности и технически пропуски, които са нормални при систематизирането на такава голяма по обем работа, **нямат критични бележки** по съдържанието на работата. **Въпросът** ми към докторантката е как вижда

по-нататъшното развитие на интересните резултати, получени в дисертационното изследване.

Публикационната дейност на ас. Цвета Стоянова включва три статии в утвърдени списания с импакт фактор. Следва да се отбележи, че публикациите включват основните дисертационни резултати. При това в две от тях докторантката е първи автор, което говори за ключовата ѝ роля при провеждане на дисертационните изследвания. Забелязано е вече и едно цитиране. Научният опит на докторантката включва и девет участия в научни форуми. Добро впечатление прави и активната проектна дейност, която е задължително условие за успешното кариерно развитие.

В заключение считам, че дисертационният труд на ас. Цвета Стоянова представя компетентно и задълбочено проведено изследване с оригинални научни приноси. Получените резултати и публикационната активност надхвърлят препоръчителните критерии за развитие на академичния състав на Българската академия на науките и Института по невробиология. Авторефератът отразява адекватно съдържанието на дисертационния труд. На базата на гореизложеното, давам положителна оценка и предлагам на Научното жури да присъди образователната и научна степен „Доктор“ на **Цвета Димитрова Стоянова** по научна специалност „Фармакология (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия)“.

30.10.2019 г.



(доц. д-р Иванка Цаковска)