

СТАНОВИЩЕ

от Проф. Д-р Анна Найденова Толева, дм

Ръководител катедра «Физиология, патофизиология и фармакология» при МФ,
ТрУ – Стара Загора

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'

професионално направление 7.1. Медицина
докторска програма Фармакология

Автор: Лора Владимирова Дякова

Форма на докторантурата: задочна докторантура

Катедра: Институт по невробиология, БАН

Тема: ВЛИЯНИЕ НА НЕСТЕРОИДНИ ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СРЕДСТВА, ЖЛЪЧНИ
КИСЕЛИНИ И ТЕХНИ МЕТАЛНИ КОМПЛЕКСИ ВЪРХУ ПРЕЖИВЯЕМОСТТА И
ПРОЛИФЕРАТИВНАТА АКТИВНОСТ НА ТУМОРНИ КЛЕТКИ

Научен ръководител: Проф. Рени Емил Калфин, доктор (ИНБ – БАН)

Проф. Радостина Ивайлова Александрова, доктор (ИЕМПАМ-БАН)

(акад. дл., име, презиме, фамилия, н. ст. – научна организация)

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие със ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Института по невробиология на БАН

Докторантката е приложила копия на 7 публикации и 4 доклада.

Докторантката завършва висше образование ОКС „бакалавър“ по молекулярна биология в през 2008 г. и магистърска степен по вирусология – 2010 г. в СУ „Климент Охридски“. Професионалната ѝ кариера започва в ИНБ още през 2009 като специалист биолог, а през 2011 г. е назначена за асистент. Зачислена е 2013 г. в задочна докторантура по „Фармакология, вкл. фармакокинетика и химиотерапия“. Владее свободно немски и английски и необходимите и достатъчни умения комуникационни и професионални умения за успешна научна работа. Активно участва в организирането на 37 научни форума на млади учени. Значителна активност проявява при разпространение на научните си резултати като участник в 331 научни форума. Бих искала да отбележа и опита ѝ в реализиране на научни проекти – 36, от които на 3 е ръководител. За краткия период на научното си развитие, тя получава 11 награди – в колектив или самостоятелни.

2. Актуалност на тематиката

Не подлежи на съмнение актуалността на тематиката на дисертационната разработка. Тя се определя от факта на експоненциалното нарастване на честотата на злокачествените заболявания, от недостатъчните ни познания по отношение на етиологията и патогенезата на редица от тях, от липсата на ефикасно лечение, както и не на последно място от липсата на профилактика и относително късното диагностициране на някои от тях. Актуалността и интереса на научната общност към тази тематика се подвърждават и от факта на големия брой публикации по въпроса. Във фокуса на редица проучвания са жлъчните киселини, чиято роля в етиологията и патогенезата на колоректалния карцином все още не е изяснена. Наличието на конфликтни резултати по отношение на тяхната проканцерогенна или антиканцерогенна роля, говори в полза на значението на направеното проучване. Нарастващите данни за ролята на нестероидните противовъзпалителни средства и есенциалните метали като модулатори на редица биологични реакции потвърждава актуалността на дисертационната тематика.

3. Познаване на проблема

Докторантката познава в детайли изследваната от нея тематика. Това ясно се откроява от литературния обзор на дисертацията. Той е написан в обем на 69 страници, много добре и логично структуриран. В началото му в резюме са разгледани механизмите на туморния растеж в контекста на специфичната биология на раковите клетки. В детайли са описани различните основни групи противотуморни препарати: алкилиращи агенти, антимераболити, природни противотуморни продукти, хормоналната терапия и съвременния таргентен терапевтичен подход. Анализирани са много компетентно различните странични ефекти на лекарствените средства, като е отделено внимание и на създаването на лекарствена резистентност, компрометираща противотуморната терапия. Логичен финал на обзорната част представлява анализът на характеристиките и ефектите на жлъчните киселини, нестероидните противовъзпалителни средства и металите, които са обект на изследването на кандидатката. Цялостният литературен обзор показва не само задълбочените познания, но и творческия подход на авторката при разработване на дисертационния труд.

Работната хипотеза, целите и задачите са ясно, точно и коректно формулирани в своята логическа последователност.

4. Методика на изследването

За реализиране на поставените задачи и формулираната цел са използвани различни моделни системи на клетъчни линии от човешки, плъши и пилешки клетки. Върху тях са изследвани ефектите на жлъчните киселини, нестероидните противовъзпалителни средства и техните метални комплекси. Използван е комплексен подход, включващ иновативни методики, при които е възможно да се проследят и анализират вътреклетъчни механизми, имащи значение за преживяемостта, пролиферативния потенциал на туморни клетъчни линии и за ефекта на използваните препарати. Използваните методи позволяват постигане на целта и получаване на адекватен отговор на задачите на дисертационния труд.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Целият дисертационен труд е написан в обем, надхвърлящ изискванията за докторска дисертация – 329 страници. В съответствие с големия обем, отделните глави са пропорционално разпределени. Относно литературния обзор и главата, посветена на материалите и методите, представих своята оценка в предходното изложение. В следващата глава са описани резултатите. Те са илюстрирани много добре като са използвани 95 фигури, на които са представени различни видове графики. При параметри, променящи се като функция на времето или концентрациите, се използва линейно отсечкова апроксимация, а останалите дискретни данни са представени с барчета. Цифровите данни са систематизирани в 54 таблици. Всичко това е доказателство за големия обем на материала, обработен и описан детайлно от дисертантката. Дискусията е построена по алгоритъм, съответстващ на данните от обзора и на поставените задачи. Отличава се със задълбоченост, компетентност, аналитичност, което ми дава основание да дам висока оценка на уменията на дисертантката да разглежда своите резултати в контекста на известните от литературата, да открива причинно-следствените връзки между изследваните параметри и да формулира точно изводите си. Формулираните изводи очертават наличието на дозо- и време- зависим цитотоксичен ефект на изпитваните препарати, особено подчертан при комплексите с метали. Отбелязана е специфичната реакция в зависимост от вида на клетъчната култура, както и по-ниската токсичност на препаратите по отношение на нетуморните клетки. Приемам така формулираните приноси, като искам да отбележа, че цялостното изследване е крачка в развитието на експерименталната онкофармакология.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Докторантката е представила по темата на дисертацията 5 пълнотекстови публикации с общ импакт фактор 3.184 и ИИФ – 0.42 и 4 доклада, публикувани в сборници от научни форуми, като 2 са в чуждестранни и 2 – в национални форуми. Всички публикации са на английски език, като в 5 от тях е първи автор. Общият брой точки, изчислен в съответствие с нормативните документи е 72.53.

7. Автореферат

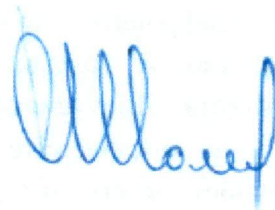
Авторефератът е изготвен в съответствие със стандартите за този вид научен труд. Изготвен е в обем от 87 страници и отразява в резюмиран вид съдържанието на дисертацията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд **съдържа научни и научно-приложни приноси с оригинален характер и отговаря на всички** изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и на специфичните изисквания на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Института по невробиология на БАН. Дисертационният труд показва, че докторантката Лора Дякова **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна

специалност Фармакология, 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 образователната и научна степен 'доктор'** на Лора Владимирова Дякова в докторска програма по Фармакология.



6.05. 2019 г.

Изготвил становището:

Проф. Д-р Анна Толева дм

(акад. дл., име и фамилия, н. ст.)