

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Рени Калфин, Директор на Института по невробиология - БАН
тел. сл. 979-2151; 979-2378; GSM 088-9654-188; e-mail: reni_kalfin@abv.bg

ОТНОСНО: Дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен
„Доктор“ от Светлана Цончева Стайкова,

Научна специалност „4.2. - Химически науки /Органична химия“

Тема на дисертационния труд *«Твърдофазен пептиден синтез на
соматостатинови аналози с очаквано противотуморно действие»*

Научни ръководители: проф. д-р Емилия Найденова и проф. дхн Любомир
Везенков

Оценка актуалността на темата. Представеният ми за становище дисертационен труд е посветен на важен проблем в съвременната медико-биологична наука – търсене на нови средства с антитуморна активност и добра биологична поносимост. Давам висока оценка на избора на темата, тъй като независимо от големия напредък в лечението и диагностиката на злокачествените новообразувания, те продължават да бъдат един от основните проблеми не само пред медицинските и научни съсловия, но и пред цялото общество. Достатъчно е да споменем непрекъснато увеличаващата се честота на раковите заболявания в световен мащаб, както и проблемите, съпътстващи съвременната химиотерапия на злокачествените новообразувания, сред които особено внимание заслужават високата токсичност и феноменът множествена лекарствена устойчивост, налагащи необходимостта от търсене на нови агенти със силно антинеопластично действие и добра биологична поносимост.

От редица автори е установено антинеопластично действие на соматостатин и някои негови аналози посредством: а) директно свързване със соматостатинови рецептори, разположени в туморните клетки; б) инхибиране процеса на изграждане на нови кръвоносни съдове към тумора; в) индиректно свързване със соматостатинови рецептори, разположени в нормални клетки. Всичко това прави темата на дисертационния труд актуална в научно и научно-приложно отношение и обосновава необходимостта от проведените изследвания.

Преглед на дисертационния труд и анализ на резултатите.

Търсенето на средства с добра биологична поносимост е насочило вниманието на дисертантката и нейните ръководители към аналозите на соматостатина. Още с краткия, написан с вещина увод, авторката насочва вниманието на читателя към важността на поставения проблем. Литературният обзор се състои от три подраздела. Обстойно и аналитично са представени съвременните данни за соматостатина и неговите аналози с антитуморно действие, оксидативния стрес и пептидния синтез. Обзорът се чете леко, като добро впечатление прави умението на дисертантката да работи с литературните източници и да представя фактите на издържан научен език.

Дисертационният труд изпълнява 5 логично свързани задачи, целящи синтез и изследване на биологичната активност на модифицирани скъсени аналози на соматостатина и проучване на връзката структура-биологична активност. Методите отговарят на поставените цели и задачи - чрез твърдофазен пептиден синтез по Fmoc стратегия са синтезирани 33 соматостатинови аналози. В биологичните изследвания дисертантката се е спряла на клетъчни линии, получени от редица злокачествени новообразувания при хора (рак на млечната жлеза, на дебелото черво, на черния дроб, на шийката на матката). За сравнителни изследвания в експериментите са използвани нетуморни ембрионални клетки с човешки произход. Отлично впечатление прави големият набор от методики и тяхното успешно съчетаване. Получените експериментални резултати са представени ясно, конкретно, като логично следват хода на поставените цели и задачи. Те са много добре онагледени с 20 фигури, 7 таблици и 1 схема, които не само илюстрират експерименталните данни, но спомагат за лесното им и бързо възприемане. Експерименталните данни са обработени адекватно статистически и математически. Получените резултати са убедителни и следват хода на задачите. Личи постепенното разширяване на обхвата на изследванията, желанието да се намери отговор на колкото се може повече въпроси.

При обсъждането на получените резултати се вижда добрата теоретична осведоменост на дисертантката. Собствените резултати са обяснени и интерпретирани умело с помощта на данни от литературата. Още

веднъж в обсъждането проличава логиката и смисъла на проведените научни изследвания.

Авторефератът съответства на дисертационния труд. Забележката ми по отношение на автореферата е че в него синтетично и аналитично в обем от няколко страници трябва да бъдат представени използваните методи, при което е необходимо да се прояви творческо мислене, а не само използване на командата „copy – paste”.

Оценка на приносите. Формулирани са 6 приноси на дисертационния труд, които точно отразяват получените резултати. Те имат оригинален характер и обогатяват съществуващите знания в областта на целенасочения синтез на биологично активни пептиди и установяване на връзката структура-биологична активност: синтезирани са неописани в литературата скъсени соматостатинови аналози, модифицирани с неприродни аминокиселини; доказана е значимостта на дисулфидната връзка за проявяване на по-висока биологична активност; установено е значението на D-Trp за проява на цитотоксична активност; показано е, че всички новосинтезирани пептиди проявяват по-висока антиоксидантна активност в сравнение с използваните стандарти тролокс и галова киселина.

Публикации по темата на дисертационния труд. Резултатите от проучванията на Светлана Стайкова са публикувани в 5 научни статии. Отлично впечатление прави факта, че във всички публикации по дисертационния труд докторантката е първи автор. Две от статиите са отпечатани в списания с импакт-фактор, две са публикувани в материали от научни форуми и една е отпечатана в списанието на Химико-технологичния и металургичен университет. Четири от публикациите във връзка с дисертационния труд са посветени на синтеза и проучване антитуморната активност на нови скъсени аналози на соматостатиновите пептиди, докато в една статия се съобщава за антиоксидантната активност на нови аналози на октреотида (синтетично октапептидно производно на естествения соматостатин със сходни фармакологични свойства, но със значително удължено действие).

Лични впечатления за дисертанта. Не познавам дисертанта и нямам никакви лични впечатления от нея. За пръв път се запознах с проучванията на Светлана Стайкова въз основа на предоставените ми материали за изготвяне на настоящето Становище.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Дисертационният труд на Светлана Стайкова е посветен на актуален за медицинската практика проблем, разработен чрез възможностите на органичната химия и твърдофазния пептиден синтез. При изпълнението на задачите докторантката показва много добро познаване на литературата по проблема, на експерименталните постановки и методики, възможности за самостоятелна научно-изследователска работа, зрялост при представянето и интерпретирането на резултатите. Част от новосинтезираните скъсени аналози на соматостатина представляват интерес за съвременната медико-биологична наука посредством проявеното антитуморно действие. Предвид добре проведеното изследване, достатъчният по обем материал, цялостното оформление на разработката и научните публикации във връзка с дисертационния труд, с убеденост препоръчвам на почитаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждането на образователната и научна степен „Доктор” на Светлана Цончева Стайкова.

20 март 2013 г.



Проф. Рени Калфин