



СТАНОВИЩЕ

от

доц. д-р Стоян Иванов Каракашев

Факултет по Химия и Фармация към СУ „Св. Климент Охридски“,
катедра Физикохимия

за присъждане на образователната и научна степен “доктор” по специалност
“Физикохимия”, (шифър 4.2 Химически науки)

Дисертант: Светлана Христова Христова

Тема на дисертацията: Електрически свойства и антираково действие на
цитохром с, адсорбиран върху колоидни частици от монтморилонит

Научен ръководител: доц. д-р Александър М. Живков

Достойнствата на дисертационният труд на г-жа Светлана Христова могат да бъдат оценени по следните научни критерии:

- 1) актуалност на тематиката;
- 2) научна осведоменост на дисертантката;
- 3) коректно задаване на научните цели съобразно литературния обзор;
- 4) постигнати резултати – интегриране на цитохром С в ракови клетки, индуциращо апоптоза, водеща до тяхното умиране
- 5) анализ на постигнатите резултати и намиране на тяхно приложение както във физикохимията, така и в медицината;
- 6) наукометрични показатели – брой публикации и конференции;
- 7) цялостно качество на дисертацията с оглед на убедително и адекватно представяне на получените резултати.

Оценката ми е представена в реда на гореспоменатите научни критерии.

1) Актуалност на тематиката

Дисертационният труд на г-жа Светлана Христова е актуален по две направления – (i) фундаментално-научно; (ii) хуманно. От научна гледна точка е оптимизирана адсорбцията на глобуларния белтък цитохром С върху колоидни бентонитови плочици чрез задълбочено изследване на физикохимичните свойства и взаимодействия. От хуманна гледна точка е направена крачка напред в борбата

на човечеството срещу рака. Убеден съм, че второто направление е било мотивация за г-жа Христова и научния ѝ ръководител да проведат тези научни изследвания, тъй като те осмислят не само тяхната научната кариера, но цял един живот.

Ракът е една от големите язви на нашето съвремие. Той е генетично заболяване, което до края на 20-ти век се е смятало за болест на възрастните хора, възникващо поради натрупани клетъчни мутации през техния дълъг живот, съчетано с дефицит на имунна защита за унищожаване на изродените клетки. За жалост възрастовият праг на тази коварна болест е паднал значително през 21-век, в днешно време дори малки деца умират от рак.

С оглед на всичко това може да се каже, че тематиката на дисертацията на г-жа Христова е изключително актуална.

2) Научна осведоменост на дисертантката

Литературният обзор на дисертацията е поместен в глава първа и следва логиката на дедуктивния подход. Г-жа Христова е направила задълбочена литературна справка върху физикохимични свойства на белтъците като цяло, и върху тяхната обща склонност да се адсорбират върху заредени повърхности. След това обръща специално внимание на свойствата на белтъка цитохром С и на неговата специална роля в клетките. Следва задълбочено разглеждане на физикохимичните свойства на минерала монтморилонит (бентонит) и неговото приложение като преносител на активни субстанции, биомаркер и емболизатор на тумори. Накрая подробно е описан механизмът на апоптозата. Цитирани са 226 литературни източника. Четейки литературния обзор, виждам, че дисертантката притежава задълбочени познания в колоидната химия, физиката на белтъците и цитологията, както и осведоменост за последните научни достижения в интегрирането на субмикронни бентонитови плочици в ракови клетки. Затова по критерия „Научна осведоменост“ мога да кажа само едно голямо браво.

3) Коректно задаване на научните цели съобразно литературния обзор

С оглед на литературния обзор основната научна цел на този труд е да се оптимизира адсорбцията на цитохром с върху бентонитови плочици, които да се интегрират в раковите клетки чрез фагоцитоза. Според последните литературни данни от 2018 г., турски учени са успели да интегрират монтморилонитови плочици с адсорбиран сапонин и човешки серумен албумин в ракови клетки от дебело черво. Също по данни от 2018 г., монтморилонит, носещ флуоресцентни багрила е използван като биомаркер за локализиране на тумори, а също и като мощен

емболизатор на тумори, като се инжектира в малките артерии към тумора, които запушва чрез тромбиране и клетките му загиват поради липса на кръвен поток. Интегрирането на монтморилонит в ракови клетки е докладвано и от индийски изследователи през 2012 г. Затова монтморилонит е бил използван за преносител на различни лекарства, борещи рака, включително и рак на гърдата. Това, което на мен ми харесва е, че никой досега не се е досетил да използва монтморилонит с цел да интегрира цитохром С в клетките и така да индуцира апоптоза като естествен механизъм за унищожаване на раковите клетки. Тази възможност никой не е изследвал досега, това е напълно заслуга на г-жа Христова и на нейния научен ръководител. С оглед на всичко това може да се каже, че и по този критерий г-жа Христова има браво.

4) Постигнати резултати – интегриране на цитохром С в ракови клетки, индуциращо апоптоза, водеща до тяхното умиране.

Крайният резултат от изследванията е прост – постигната е 94% смъртност на ракови клетки на дебелото черво за по-малко от 100 часа. Това е цветът на тази дисертация. Зад него обаче стои огромен научноизследователски труд по оптимизация на адсорбцията на цитохром С върху бентонитови плочици. Това е постигнато чрез мащабен експеримент за определяне на заряда и изоелектричната точка на цитохром С, така че чрез избор на подходяща рН-стойност да се предизвика електростатична адсорбция на белтъчните глобули върху бентонитовите плочици. Идеята е изключително проста, а изпълнението е перфектно. За това са използвани множество различни физични изследователски техники (няма да ги изброявам) както и научен софтуер. Резултатът е налице. За това г-жа Христова има още едно браво.

5) Анализ на постигнатите резултати и намиране на тяхно приложение както във физикохимията, така и в медицината

Направената от мен литературна справка показва, че г-жа Христова и нейният научен ръководител са първите, които са изследвали адсорбцията на цитохром С върху монтморилонит. Накратко – определяйки техните изоелектрични точки, те са установили, че в рН-диапазона от рН 6 до рН 10 цитохром С е положително, а монтморилонитовите плочици са отрицателно заредени, така електростатичното привличане води до адсорбиране на белтъчните глобули върху колоидните частици. В допълнение, те са установили оптималното концентрационно съотношение, така че да се постигне максимална адсорбция на цитохром С върху плочиците от

монтморилонит. Така модифицирани, плочиците имат значителен положителен заряд, което възпрепятства тяхната агрегация и благоприятства привличането им към отрицателно заредената мембрана на раковата клетка, от там и самата фагоцитоза. Това е една крачка напред както във физикохимията на глинестите колоидни частици, така и в медицината. Смятам, че приносът на г-жа Христова е по-вече от ясен. И за това тя има браво.

6) Наукометрични показатели – брой публикации и конференции

Резултатите от дисертационния труд са публикувани в 4 публикации, 3 от които са в кuartил 1 и една в кuartил 2. Също така тези резултати са докладвани от г-жа Христова на 8 колоквиума в секция „Повърхности и колоиди“ на И-та по физикохимия, 4 семинара за млади учени в този институт, 3 национални конференции по химия за студенти и докторанти към ФХФ на СУ „Св. Климент Охридски“, 1 заключителна конференция по спечелен проект, 2 национални конгреса по хематология и физика, 3 национални конференции с международно участие, 2 юбилейни биологични конференции, и 5 международни конференции: в Полша, Белгия, Испания и София. Това надхвърля значително критериите за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в БАН, както и на Закона за Развитие на Академичния Състав в Република България (ЗРАСРБ) и на Правилника за прилагането му.

7) Цялостно качество на дисертацията с оглед убедително и адекватно представяне на дисертационния труд.

Дисертацията е представена интересно и убедително. Тя се състои от 130 страници. Правят впечатление дълбоките познания на дисертантката и логичността на нейните изследвания.

Като заключение искам да дам много висока оценка на г-жа Светлана Христова за нейния дисертационен труд и едно голямо браво. С оглед на това напълно подкрепям присъждането на образователната и научна степен “доктор” на г-жа Светлана Христова.

30.05.2019 г.

.....

/доц. д-р Стоян Каракашев/