

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Нели Стоянова Корсун, д.м. -

Отдел Вирусология, Национален център по заразни и паразитни болести,
член на научно жури по защита на докторска дисертация,
определено със заповед РД 19-659/16.11.2011г.
на Ректора на СУ „Св.Климент Охридски”

относно дисертационен труд на тема:

**„ИЗСЛЕДВАНЕ НА НОВОСИНТЕЗИРАНИ СТИРИЛХИНОЛИНИ
ЗА АНТИ-НIV-1 АКТИВНОСТ В КЛЕТЪЧНА КУЛТУРА“**,

представен за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“
по професионално направление 4.3. Биологични науки (Вирусология)

от **АНТОН ВЕСЕЛИНОВ ХИНКОВ** –

редовен докторант в Лаборатория по вирусология,
Биологически факултет, СУ „Св.Климент Охридски”

с научен ръководител проф. д-р Радка Аргирова, д.м.н.

Дисертационният труд на Антон Веселинов Хинков е посветен на изследване за анти-НIV активност на новосинтезирани у нас съединения (стирилхинолини), които биха могли да се използват за етиотропна терапия на СПИН. Проблемът НIV/СПИН е изключително актуален и важен за съвременната медицина поради глобалните мащаби на епидемията, тежкото протичане на болестта и неизбежния смъртен изход. Пандемията от СПИН е една от най-разрушителните глобални кризи през последните десетилетия, която по броя на жертвите и щетите, нанесени на човешкото общество, е сравнима с последиците от двете световни войни.

На фона на липсваща специфична профилактика, единственото средство, препятстващо прогресирането на заболяването и редуциращо трансмисията на вируса, е комбинираната антиретровирусна терапия. Въвеждането ѝ в клиничната практика откри нова ера в лечението на СПИН и даде надежда за милиони инфектирани с НIV лица. Благодарение на нейното използване бяха редуцирани заболяемостта и смъртността от СПИН, а продължителността на живот на болните - значително удължена. Своевременното назначаване на препарати, потискащи репликацията на НIV (антиретровирусни химиотерапевтици), в комплекс с профилактика и лечение на опортюнистичните инфекции, позволява да се възстанови имунната система, да се спре прогресирането на болестта, да се съхрани трудоспособността и да се подобри качеството на живот на инфектираните с НIV.

В настоящия момент има 23 препарата, одобрени за лечение на НIV инфекцията, които се отнасят към 6 класа: нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, протеазни инхибитори, интегразни инхибитори,

антагонисти на хемокиновия рецептор и фузионни инхибитори. Основните проблеми, затрудняващи етиотропната терапия на HIV инфекцията, са свързани с развитието на резистентност на вируса към прилаганите лекарствени препарати и с тяхната токсичност. Поради силно изменчивата природа на HIV, разработването на нови, високоактивни антиретровирусни препарати с различни мишени и механизми на действие, профили на резистентност и с ниска токсичност, е от изключително значение. В този смисъл актуалността и практическата приложимост на настоящата дисертация са безспорни.

Дисертационният труд в обем 195 стр. е структуриран в 10 раздела, включващи: въведение (3 стр.); обзор на литературата (65 стр.); цел и задачи (1 стр.); материали и методи (29 стр.); резултати и обсъждане (52 стр.); обща дискусия (5 стр.); резюме на получените резултати (изводи) (1 стр.); декларация за оригиналност (приноси) (1 стр.); резюме на дисертационния труд (4 стр.); литература (322 литературни източници). Изложението е онагледено от 35 таблици и 41 фигури.

Литературният обзор е изчерпателен, интересно написан, включва най-новите данни, касаещи структурата и репликационния цикъл на HIV, като особено внимание е отделено на възможните мишени на лекарствено въздействие и на използваните в клиничната практика препарати. От него проличава задълбочената теоретична подготовка на дисертанта и умението му да обобщава, систематизира и интерпретира литературните данни. Целта и задачите са формулирани точно и ясно, използваните вирусологични и молекулярно-генетични техники позволяват тяхното постигане. Методите са описани подробно и прецизно, което говори за добро владение на методологията.

В раздела „Резултати и обсъждане” са представени резултатите от проучване на анти-HIV активността на 17 новосинтезирани у нас стирилхинолини, извършено на модел клетъчна култура. Лаборатория “Ретровируси” на НЦЗПБ, в която са извършени експериментите, и научният ръководител на дисертанта проф.д-р Радка Аргирова имат богат опит при изследване на вещества с потенциален анти-HIV ефект, който се прилага и при решаването на настоящата научна задача.

Веществата са тествани първоначално за цитотоксичност с помощта на МТТ теста в човешката лимфобластоидна линия МТ-4, като този подход е общоприет и се използва широко. Ефектът на кандидат-инхибиторите върху репликацията на HIV е изследван чрез определяне цитопатичното действие на вируса върху МТ-4 клетки, заразени с HIV-1, а също чрез измерване на обратно-транскриптазната активност.

Изпитваните химични съединения показват различни профили на активност спрямо HIV: три от тях потискат обратно-транскриптазната активност, други две – протеазната активност, други две – интегразната активност, т.е. те се отнасят към три различни класа инхибитори. Важна

заслуга на дисертанта е това, че не само доказва наличието на анти-HIV ефект у изпитваните вещества, но също така определя мишените и механизма им на действие, като на всеки етап анализира ролята на отделни химични елементи и химични групи за възникване на тези ефекти. Интересен е подходът за доказване на анти-интегразна активност при две от изпитваните вещества - чрез селектиране на резистентни мутанти, възникващи под натиска на покачващи се дози от изпитваните инхибитори и последващо секвениране на *in* домена на *pol* гена. Изследвана е митохондриалната токсичност на веществата с доказана анти-интегразна активност, което се изисква при проучване на нови лекарствени препарати преди техните клинически изпитания.

Експериментите са проведени много прецизно, резултатите от тях са изложени ясно, в логическа последователност, като са онагледени богато с таблици, графики, фигури. При обсъждането на резултатите се правят задълбочени разсъждения и съпоставяния с данните на други изследователи. Изводите са добре формулирани и логически издържани. Едно от важните постижения на дисертанта е разработването и прилагането на алгоритъм на изследване за анти-HIV активност на новосинтезирани вещества в клетъчна култура.

Напълно съм съгласна с изводите и формулираните 4 приноса. Дисертантът е постигнал оригинални научни резултати с важна практическа стойност.

Авторефератът в обем 48 стр. съответства на изискванията и отразява точно съдържанието и приносите на дисертацията.

Във връзка с дисертацията има отпечатани 4 научни публикации и 12 участия в конгреси.

В заключение: дисертационният труд на Антон Хинков представлява една завършена, изпълнена на високо методично ниво разработка със значими научно-приложни приноси в областта на антиретровирусната терапия. Кандидатът притежава задълбочени теоретични знания, умения да изпълнява голям набор съвременни вирусологични и молекулярно-биологични техники, както и способност за самостоятелни научни изследвания.

Нямам критични бележки към представения за защита дисертационен труд. Считаю, че той съответства напълно на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България.

Давам положителна оценка на дисертационния труд и предлагам на уважаемите членове на научното жури да дадат вота си за това, на Антон Хинков да бъде присъдена образователната и научната степен **доктор** по професионално направление 4.3. Биологични науки (Вирусология).

16.01.2012г.

Член на жури:

/доц.д-р Н.Корсун, д.м./