

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р **АЛБЕНА ДЕЧЕВА-ЧАКЪРОВА (ИОНХ-БАН)**, член на научното жури

относно дисертационния труд на редовната докторантка към катедра Аналитична химия, Факултет по химия и фармация - СУ „Св. Кл. Охридски” **КАЛИНА ВЕНЕЛИНОВА КАМЕНОВА** на тема: „МЕТОДИ ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПОТЕНЦИАЛНОТО ПРИЛОЖЕНИЕ НА НОВИ ХЕЛАТНИ АГЕНТИ КАТО АНТИДОТИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ С МЕТАЛНИ ЙОНИ”
представен за придобиване на образователната и научна степен „доктор”
по професионално направление 4.2 „Химически науки” (Аналитична химия)
с научен ръководител доц. д-р **ЮЛИАНА ИВАНОВА-ТУМБЕВА – МФ, СУ**

Металите и техните съединения отдавна са известни като основни токсични агенти, като експозицията дори на ниски дози има важен принос към възникването и развитието на различни болести. Кадмият и оловото са широко използвани метали и същевременно много токсични. Ето защо е изключително важно да се предприемат действия за намаляване на заболяванията, причинени от интоксикации с техните йони.

При отравяне с метали и техни съединения се прилага терапия с хелатни агенти. Целта на терапията е да се извлече токсичният метален йон от клетъчните и извънклетъчните пространства и да се изхвърли от организма.

Основен недостатък на голяма част от научните изследвания в областта е несъответствието на експозицията при експерименталните модели и при хората. Изследваните хелатни агенти се прилагат във форма, която би нарушила качеството на живот на пациентите. Друг голям проблем е, че не се разглеждат основните органи и системи и целия организъм едновременно. Липсва ясна връзка между хематологични, биохимични, хистологични изменения, и съдържанието на токсичния метален йон в органите. Липсва и информация за влиянието на тестваните хелатни агенти върху хомеостазата на биометалните йони, което обуславя необходимостта от такова изследване. Оттук се определя и основната цел на настоящата работа - да се направи мащабно сравнително проучване на потенциалното приложение на монензин, салиномицин и димеркаптосукцинилова киселина (DMSA) като антидоти при интоксикация с метални йони (в конкретния случай - Cd^{2+} и Pb^{2+}).

За реализирането на целта на дисертационния труд е извършено следното:

- Получени са салиномицин киселина и монензин киселина от съответните търговски продукти.
- Разработен е *in vivo* модел за сравнително изследване на потенциалното приложение на DMSA, монензин и салиномицин като антидоти при подостро отравяне с Cd и съответно с Pb.
- Проведени са хематологични, биохимични и елементни анализи, за да се оцени влиянието на DMSA, монензин и салиномицин върху някои хематологични и биохимични показатели, както и върху биоразпределението на кадмий/олово, калций, мед, желязо и цинк в органи на животни при интоксикация съответно с Cd или с Pb. Получените резултати са подложени на статистическа обработка.

Тематиката на дисертационния труд е извънредно актуална и е резултат от нарасналата необходимост от провеждането на интердисциплинарни изследвания, изискващи знания и умения освен в областта на аналитичната химия, атомната спектроскопия и статистиката, така и в биохимията и медицината.

Дисертацията съдържа 166 страници, в които са включени 19 фигури, 25 таблици и 19 схеми. Литературният обзор впечатлява със своя обем и задълбоченост - цитирани са повече от 380 литературни източника, като голяма част от тях са от последните няколко години. Извършена е огромна по обем експериментална работа, получените резултати са обработени статистически и правилно интерпретирани. Представена е и много подходяща графична визуализация на резултатите от многобройните анализи. Считам, че докторантката се е справила отлично с поставените задачи, като е

направила едно задълбочено и систематично изследване в една изключително сложна и значима област на науката.

Основните приноси в настоящата дисертация са формулирани както следва:

- Направена е детайлна оценка на влиянието на два токсични метални йона Cd(II) и Pb(II) върху биоразпределението на важни есенциални йони в експериментални животни. Представените резултати могат да се използват в бъдещи проучвания, целящи изясняването на ролята на йоните на Ca, Cu, Fe и Zn при отравяния с кадмий и олово.

- За първи път се доказва, че приложението на DMSA при Cd-интоксикирани животни повишава съдържанието на кадмий в мозъка спрямо нетретирания контролна група, следователно DMSA не е подходящ антидот при отравяния с кадмий. От друга страна, салиномицинът е подходящ потенциален антидот за тази цел.

- Представените резултати значително обогатяват наличните данни за потенциалното приложение на монензин и салиномицин като антидоти при интоксикации с кадмий и олово. Доказано е, че двата полиетерни йонофора проявяват по-добър антидотен ефект в сравнение с DMSA.

- Представена е детайлна сравнителна оценка на тестваните хелатни агенти върху биоразпределението на металните йони Ca(II), Cu(II), Fe(II) и Zn(II) в органите на животните, интоксикирани с Cd(II) и Pb(II). Получените данни позволяват да се определят потенциалните рискове от хелатотерапията с тези агенти.

- Представените данни са с потенциално практическо значение предвид факта, че DMSA е одобрен антидот при отравяне с олово. Получените резултати обогатяват наличната информация за биологичните свойства на монензин и салиномицин, а в момента природният полиетерен йонофорен антибиотик салиномицин се разработва от американска фармацевтична компания като антитуморен агент срещу стволови ракови клетки с потенциално приложение в хуманната медицина.

Към докторантката имам само една забележка:

В таблиците някои от получените резултати (средните стойности и доверителните интервали) са представени с много цифри, като не всички от тях са значещи. Препоръчвам за в бъдеще докторантката да обръща внимание на броя значещи цифри и да се съобразява с тях при представянето на резултатите от анализите.

Калина Каменова има участия в общо 14 международни и национални научни форума. В повечето доклади тя е на първо място, което показва нейния съществен принос в направените изследвания. Докторантката е участвала и в 5 проекта, свързани с дисертационния труд, като един от тях е отличен за най-успешно проведен проект в Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“.

Върху дисертацията са написани 3 научни труда в специализирани списания, двете от които с висок импакт фактор, а именно *Environmental Science and Pollution Research* (IF₂₀₁₇=2.800); *Interdisciplinary Toxicology* (SJR₂₀₁₆=0.375) и *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* (IF₂₀₁₇=3.755), и трите излезли от печат съответно през 2017 г. и през 2018 г. Върху първата статия вече е забелязан един цитат. Съдържанието на публикациите съответства на това на дисертацията.

От своя страна, авторефератът правилно отразява основните положения и приноси на дисертационния труд.

Изследванията, проведени в дисертационния труд, представляват както научен, така и приложен интерес, а приносите могат да се охарактеризират като „Новост за науката“ и „Обогатяване на съществуващите знания“. Настоящата работа показва, че с помощта на предлагания вид изследване може да се събере достатъчно информация, която да помогне за справяне със заболяванията, причинени от интоксикации с метални йони.

Наред с това, от дисертацията се вижда и необходимостта от бъдещи проучвания, които да позволят да се добие цялостна представа за ролята на йоните на есенциалните елементи Ca, Cu, Fe и Zn при

отравяния с кадмий и олово. В тази връзка бих желала да препоръчам на докторантката продължи и занапред с тези интересни и перспективни изследвания.

В заключение считам, че дисертационният труд съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и **напълно** съответстват на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за приложение на закона във Факултета по химия и фармация – СУ „Св. Климент Охридски”. Всичко това ми дава основание да подкрепя най-убедено присъждането на образователната и научна степен “доктор” по научна специалност 4.2 „Химически науки” (Аналитична химия) на **Калина Венелинова Каменова**.

04.10.2018 г.

Подпис:

/ Доц. д-р Албена Дечева-Чакърва /