

## С Т А Н О В И Щ Е

Върху дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен «Доктор» по Професионално направление: 4.3 Биологични науки, Научна специалност „Генетика“

Автор на дисертационния труд: Златина Иванова Господинова, биолог-специалист в лаборатория „Геномна динамика и стабилност“, в Институт по физиология на растенията и генетика

Тема на дисертационния труд: „Антитуморно действие на българските лечебни растения *Cotinus coggygria* SCOP., *Tanacetum vulgare* L. и *Cichorium intybus* L. върху човешки ракови клетъчни линии “

От: Маргарита Георгиева Пешева, доц. д-р в СУ”Св. Климент Охридски”, Биологически факултет, катедра Генетика (пенсионер)

### 1. Обща характеристика на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд е с голямо фундаментално и научно-приложно значение. В последните години броят на онкологичните заболявания и причинените от тях смъртни случаи както в световен мащаб, така и у нас бързо се увеличават. Все още липсва ефективна терапия за тези заболявания и за това е необходимо откриването на нови терапевтични възможности. През последните десетилетия се използват екстракти от над 3000 растителни вида, като особено ценни са тези, които инхибират избирателно растежа на туморните клетки, без да увреждат нормалните клетки. Това определя и избора на темата на дисертационния труд. Дисертационният труд обхваща 163 стр. и съдържа 8 раздела: Увод ( 2 стр.); Литературен обзор (50 стр.); Цели и задачи (3 стр.); Материали и методи (13 стр.); Резултати (38 стр.); Обсъждане (17 стр.); Изводи (1 стр.); приноси (1 стр.); Библиография (22 стр.), включваща 293 литературни източника, повечето от които са след 2010 година, 14 от статиите са на български автори. Резултатите са онагледени с 40 фигури и 10 таблици.

### 2. Литературна осведоменост и теоритична подготовка на кандидата:

Литературният обзор е подробен и добре конструиран. Той е разделен на подзаглавия, в които подробно е описано разпространението на раковите заболявания както в световен мащаб, така и в България. Златина Господинова обръща внимание на характеристиката и молекулярно-генетичните основи на канцерогенния процес, както и на епигенетичните механизми в развитието на рака. Особено внимание докторантката отделя на основните подходи за терапия на онкологичните заболявания и на растителните видове, с антитуморен потенциал. От изложеното в литературния обзор личи добрата осведоменост на докторантката за литературните източници, което ѝ помага да анализира и интерпретира получените резултати.

За осъществяване на изследването, докторантката издига две работни хипотези, на основата на които формулира ясни цели. Те са реализирани с 2 задачи, втората от които включва 7 подточки.

### 3. Методичен подход

Докторантката е използвала 11 съвременни молекулярно-генетични методи и водно-етанолни екстракти от листа на 3 български лечебни растения, както и хлороформна фракция на екстракта от вратига *Tanacetum vulgare*. Антитумурният им ефект е изследван върху 3 човешки туморни клетъчни линии, получени от жени с рак на млечната жлеза, яйчниците и маточната шийка. Като контрола е използвана човешка нетуморагенна клетъчна линия, с характеристика от нормален гръден епител.

### 4. Значимост и достоверност на получените резултати, интерпретации и изводи

Резултатите в дисертационния труд на Златина Господинова са получени на базата на експерименти за скрининг за наличие на антитуморна активност на екстракти и фракции от трите растителни вида върху 3 туморни клетъчни линии и една контролна чрез анализ на: цитотоксичните и антипролиферативни свойства с МТТ теста, генотоксичния капацитет чрез алкален вариант на кометен анализ, онкотерапевтичния ефект чрез диференциална сканираща калориметрия, ДНК метилиране чрез оценка на експресионните нива на гените *DNMT1*, *DNMT3* и *MBD3* с *qRT-PCR* в *MCF7* и *MCF10A* клетките, след третиране с екстракт от смрадлика.

Резултатите, получени в дисертационния труд по отношение на антитуморния потенциал на трите вида растения показват, че най-силен ефект притежава тоталния екстракт от *Cotinus coggygria* SCOP., следван от хлороформната фракция на *Tanacetum vulgare* L. Екстрактът от *Cichorium intybus* L. заема междинно положение спрямо екстрактите от другите два вида.

Докторантката установява, че екстракта от смрадликата:

1. Проявява цитотоксичен и антипролиферативен ефект като IC50 за различните клетъчни линии е различен.
2. Повлиява някои епигенетични процеси в туморните клетки, регулирайки експресията на гените *DNMT1*, *DNMT3* и *MBD3*, участващи в туморогенезата в *MCF7* и *MCF10A* клетките.

В механизмите на антитуморната му активност вероятно са включени процесите: блокиране на клетъчния цикъл, индукция на апоптоза и автофагия, генотоксичност, ДНК метилиране.

Хлороформната фракция от вратига блокира клетъчния цикъл и индуцира апоптоза.

Получените резултати показват задълбочена и систематизирана работа, която води до формулирането на 6 извода. Посочени са 3 приноса. За пръв път Златина Господинова установява, че и трите изследвани растителни вида са с антитуморен ефект. Този принос има научна стойност, защото ще допълни данните в литературата за биологичните свойства на екстракти и фракции от трите растения. За пръв път тя изследва някои от механизмите, обуславящи антитуморното действие на хлороформна фракция на екстракт от *Tanacetum vulgare*. В приложен аспект резултатите могат да служат като основа за изследвания, свързани с използване на екстрактите и отделни субстанции от тях за разработване на нови онкотерапевтични препарати.

## 5. Публикационна дейност

Златина Господинова има общо 11 публикации, като за периода на докторантурата- 4 (2014-2017 г.), на които тя е първи автор. Три от публикациите са в списание без импакт фактор, а 1 - в списания с импакт фактор. Публикуването в престижни списания е признание за качествата на тези трудове. Докторантката има 10 участия в конференции, като резултатите от доктората са представени в 4 конференции- 1 в чужбина и 3 в България. Резюмето от участието ѝ в чужбина е публикувано в списание с IF=1.826. Има общо 29 цитирания, а публикациите по доктората са цитирани 6 пъти..

Докторантката е участвала в изпълнението на 2 проекта, на единия от които е научен ръководител, под ръководството на научния ръководител гл. ас. д-р Василиса Манова. Във връзка с дисертационния труд Златина Господинова е специализирала в Университета в Сегед, Унгария.

Абваторефератът, предоставен на научното жури, е изготвен съгласно изискванията и отразява напълно получените в дисертационния труд резултати, изводи и приноси.

## 6. Заключение:

В заключение, на основата на всичко казано до тук, мога да обобщя, че Златина Иванова Господинова притежава необходимите качества на млад учен, изследвал антитуморния потенциал на екстракти от български растения. Тя може самостоятелно и иновативно да решава теоритечни и практични проблеми. Докторантката има водеща роля в научните разработки, които отразяват получените в дисертационният труд резултати. Като имам предвид актуалността на темата, качеството и обема на извършената работа, отличното оформяне на дисертационния труд, стила на написване, отличното качество на фигурите и качествата на научните трудове, имам основание да предложа убедено на уважаемото жури присъждането на образователната и научна степен „доктор” в професионално направление 4.3 „Биологични науки” на Златина Иванова Господинова.

02. 11. 2017г.

Изготвил становището:

гр. София

(доц. д-р М. Пешева)