

СТАНОВИЩЕ

за дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен "доктор"

област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика,
професионално направление: 4.3. Биологически науки,
научна специалност: „Приложение на принципите и методите на кибернетиката в областта на зависимости структура – активност на биологично активни вещества”

от проф. дбн Стефка Германова Танева, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство – БАН, член на научното жури, съгласно Заповед № 707 / 11.09.2023 г. на Директора на ИБФБМИ-БАН.

Тема на дисертационния труд: „Изследвания на ADME/TOX свойства и молекулни взаимодействия на флавохолигнани от *Silybum Marianum* L. чрез in silico и in vitro подходи”

представен от **Антония Георгиева Дюкенджиева-Тодорова**

Научни ръководители: проф. Иванка Цаковска, д-р
чл.-кор. проф. Илза Пъжева, дбн

Данни за представените документи

Кандидатът Антония Георгиева Дюкенджиева-Тодорова е представила дисертационен труд, написан на английски език, автореферати на български и на английски език, списък с публикации на които се базира дисертационния труд, списък с участия в национални и международни научни форуми, и всички необходими документи според правилника на ЗРАС - ИБФБМИ-БАН за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в БАН.

Данни за кандидата

Антония Дюкенджиева се дипломира като бакалавър по Биотехнологии в Софийския университет "Св. Климент Охридски" през 2012 г., и като магистър по Биохимия, направление Молекулярна биология след защита на дипломна работа на тема: „Пероксизомният пролифератор-активируем рецептор- γ и ролята му за чернодробната стеатоза: начин на действие и молекулно моделиране на свързване с лиганди” през 2014 г.

От септември 2014 г. работи по докторската си работа в секция QSAR и молекулно моделиране, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство, БАН с научни ръководители: проф. д-р Иванка Цаковска и чл.-кор. проф. дбн Илза Пъжева.

Данни за дисертационния труд

Представеният от Антония Дюкенджијева дисертационен труд е написан на английски език и е в обем 144 страници, структуриран е в обичайните раздели – Увод; Цели и задачи; Материали и методи, използвани в изследванията приноси; Резултати и дискусия; Заключение; Приноси; 2 приложения; цитирана литература с 202 заглавия; списък с публикации и участия в научни форуми. Резултатите от проведените изследвания са представени на 25 фигури и 16 таблици.

Дисертационният труд има за цел да се оценят ADME/Tox свойства на флавонолигнани от *Silybum marianum*, взаимодействията на флавонолигнаните с нови таргетни протеини и да са изяснят механизмите на действие, свързани с потенциални фармакологични ефекти.

Наукометрични показатели Публикувани са 4 научни статии в реферирани международни списания (3 с импакт фактор (общ ИФ 11.39) и 1 с SJR = 0.579; 1 от публикациите е с квантил Q1 и 3 с Q2) и 2 доклада от конференции в пълен текст. Научните трудове в които участва докторантката (13) са цитирани общо 89 пъти в международни издания индексирани в Scopus и Web of Sci, а тези включени в дисертацията 43 пъти, h-индекс 6 (справка Scopus), което отразява качеството на научната продукция.

Докторантката е представила резултати от дисертационния труд на 5 международни и 3 национални научни форума.

Прави впечатление, че Антония Дюкенджијева е първи автор както във всички публикации, така и във всички участия в научни форуми, което показва много значим личен принос на докторантката.

Автореферат

Представени са две копия на автореферат – на английски и на български език, които отговарят на изискванията за изготвяне на автореферат и представят коректно резултатите и съдържанието на дисертационния труд.

2. Научни и научно-приложни приноси на дисертационния труд

В дисертационния труд е приложен интердисциплинарен подход за оценка на стомашно-чревната абсорбция на основните съединения в силимарина – активен екстракт от лечебното растение *Silybum marianum* (L.) Gaertn. Разработени са QSAR модел за оценка на мембранната пропускливост и протокол за *in vitro* измерване на

мембранната пропускливост (PAMPA) за основните компоненти на активния екстракт от *Silybum marianum* и техни производни.

Изследванията показват, че по-голямата част от изследваните флавонолигнани преминават през стомашно-чревния тракт.

Чрез комбиниран *in silico* / *in vitro* анализ са изяснени механизмите на противотуморна активност на флавонолигнани от *Silybum marianum*. На базата на химическо сходство на изследваните съединения с противотуморните лекарства вемурафениб и висмодегиб са идентифицирани нови противотуморни таргетни протеини за флавонолигнани от *Silybum marianum* и е показано, че изследваните компоненти на силимарина могат да се разглеждат като двойни инхибитори на BRAF киназата и Smoothed рецептора (SMO), които са основни таргетни протеини в съвременните противоракови терапии. Докинг симулации показват по-висока активност на дехидросилибините спрямо BRAF киназата и HH сигналния път в сравнение със силибините.

Цитотоксичните свойства на съединенията са потвърдени експериментално в туморни кожни клетъчни линии, и е демонстрирана различна активност в различни ракови клетки.

Интердисциплинарният подход приложен в дисертационния труд има потенциал за предварителна оценка на стомашно-чревна абсорбция на биоактивни съединения, включително природни продукти. Приложеният подход и получените данни за флавонолигнаните имат потенциално приложение за целите на рационалния дизайн на производни на природни продукти с по-добри характеристики за терапевтично приложение.

Разработеният QSAR модел е свободно достъпен чрез базата данни за алтернативни методи на референтната лаборатория на Европейския съюз за алтернативи на опитите с животни.

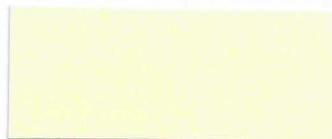
3. Заключение

Становището ми е, че актуалността на представения дисертационен труд, оригиналността на получените резултати, отразени в 4 научни публикации, участията в научни форуми, международния отзвук и перспективите за бъдещи разработки отговарят на изискванията на ЗРАСРБ, правилника за Приложението му и съответния Правилник на БАН и ИБФБМИ-БАН за придобиване от кандидата на образователната и научна степен „доктор“.

Въз основа на това препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват за присъждането на образователната и научна степен „Доктор“ на Антония

Георгиева Дюкенджиева-Тодорова в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност: „Приложение на принципите и методите на кибернетиката в областта на зависимости структура – активност на биологично активни вещества”.

21.11.2023 г.
София



/проф. дбн Стефка Германова Танева/

Георгиева Дюкенджиева-Тодорова в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност: „Приложение на принципите и методите на кибернетиката в областта на зависимости структура – активност на биологично активни вещества”.

21.11.2023 г.
София

/проф. дбн Стефка Германова Танева/