

РЕЦЕНЗИЯ

От: Проф. д-р Милен Иванов Георгиев,
Лаборатория Метаболомика,
Институт по микробиология „Стефан Ангелов“ – БАН,
Бул. Руски 139, Пловдив 4000

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ 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“

Автор: Антония Георгиева Дюкенджиева-Тодорова

Форма на докторантурата: Редовен докторант

Първично звено: Секция QSAR и молекулно моделиране, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство – БАН (ИБФБМИ – БАН)

Тема: Изследвания на ADME/TOX свойства и молекулни взаимодействия на флавонолигнани от *Silybum marianum* L. чрез *in silico* и *in vitro* подходи

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

Биографични данни:

Докторант Антония Георгиева Дюкенджиева-Тодорова е родена на 17 Януари 1989. Завършва Софийски Университет „Св. Климент Охридски“ през 2012 г. като бакалавър по биотехнологии, а след това добавя и магистърска степен по биохимия в направление молекулярна биология (2014 г.), отново от СУ „Св. Климент Охридски“. От 2010 г. е кръжочник в АБИ, стажант-изследовател в ИБФБМИ – БАН, биолог и ръководител на научни програми в различни компании. От 2018 г. е асистент в ИБФБМИ – БАН, а от 2020 г. и понастоящем е специалист-биолог в същия институт. Антония Дюкенджиева-Тодорова владее английски (отлично) и немски (основно) езици.

Общо представяне на процедурата и докторанта:

Представеният ми комплект материали е в съответствие с правилника на Институт по биофизика и биомедицинско инженерство – БАН и включва всички необходими документи. Дисертационният труд е обсъден на разширен научен семинар на секция „QSAR и молекулно моделиране“ на ИБФБМИ – БАН на 28.07.2023 г.

Магистър Антония Г. Дюкенджиева-Тодорова, е зачислена като докторант в секция QSAR и молекулно моделиране, ИБФБМИ – БАН, с научни ръководители проф. д-р Иванка Цаковска и чл.-кор. проф. Илза Пъжева, дбн.

През 2017 г. е отличена с награда на БАН за най-млади учени „Иван Евстратиев Гешов“.

Актуалност на темата:

Търсенето на (лекарствени) препарати, допълващи (или изцяло заместващи!) терапията на редица заболявания и патологични състояния е от съществено значение. Растенията и техните биологично-активни вещества се използват от векове за терапия и превенция на редица хронични/остри заболявания и неоплазии. И макар това знание, да е определяно като емпирично (*m.nap. sense knowledge*) все повече са научно-базираните доказателства за огромния потенциал на медицинските растения (и синтезираните от тях фармацевтично-значими вещества) в тази насока. В западните общества, днес, е особено актуална темата за загубената връзка между поколенията при предаването на знанието за използване на растенията при лечение на редица заболявания и патологични състояния при човека. В същите тези общества, обаче, тече и една друга дискусия – за прекомерното използване на животни в лабораторни и предклинични изпитвания.

В тази връзка приемем, че по същество дисертационния труд на Антония Г. Дюкенджиева-Тодорова представлява актуална научна разработка с научен и научно-приложен характер, като комбинирането на *in silico* подходи със съвременни методи за оценка на антинеопластичен потенциал. Следва да се отбележи, че колектива, изграден от проф. И. Пъжева, а също и проф. Цаковска е със сериозни постижения и с утвърден научен профил в областта на QSAR (количествени зависимости структура – активност) и молекулното моделиране.

Структура на дисертацията:

Дисертационният труд на Антония Г. Дюкенджиева-Тодорова е написан на 144 страници; структуриран е адекватно и в рамките на общоприетите стандарти. Библиографичната справка включва над 202 литературни източника. Приятно впечатление

прави и факта, че значителна част от цитираната литература е от последните години, което е още един атестат за актуалността на тематиката на дисертацията и познанията на докторантката в конкретната област.

Познаването на проблема в детайли най-ясно личи от литературния обзор на дисертацията, който е компетентно и интелигентно структуриран. Литературният обзор демонстрира нагледно задълбоченото познание на дисертантката в областта. В тази връзка бих препоръчал на Антония Дюкенджиева-Тодорова да помисли върху идеята за публикуване на научен обзор в международно списание на базата на така представения в дисертационния труд преглед на настоящото състояние на изследванията в областта.

Литературният обзор завършва с цел на дисертационния труд и адекватно формулиране на основните задачи.

Прави приятно впечатление, че Антония Дюкенджиева-Тодорова използва модерни методи с широк спектър на приложение, като набор от техники за количествени зависимости структура – активност, молекулен докинг, търсене на молекулно сходство, експертни системи за ADME/Tox свойства, PAMPA пермеабилитет и т.н.

Резултатите са с оригинален характер и адекватно онагледени с 25 фигури, 16 таблици, а също така и две притурки, означени като appendix 1 и 2.

Оценка на приносите от дисертационния труд:

Приносите от дисертационния труд са както следва:

1. Разработен е QSAR модел, позволяващ достоверна оценка на мембранната пропускливост и стомашно-чревната абсорбция на орално приемани биологично-активни вещества. Моделът е свободно достъпен чрез базата данни за алтернативни методи на референтната лаборатория на ЕС за алтернативи на експериментите с животни.
2. Приложеният комбиниран *in silico/in vitro* анализ обяснява молекулни механизми на действие на флавонолигнани от *Silybum marianum* L. и ги идентифицира като подходящи водещи структури за дизайн на нови биологично-активни вещества с положителни ефекти за човешкото здраве.
 - 2.1. Установено е, че основните компоненти на *Silybum marianum* L., както и техните производни могат да се считат за добре преминаващи през стомашно-чревния тракт.
 - 2.2. Доказано е, че енантиомерните форми на силибина осъществяват стереоспецифични взаимодействия с естрогеновия рецептор алфа, които

обясняват на молекулно ниво експериментално наблюдаваните разлики в токсичните им ефекти.

2.3. B-Raf киназа и Smoothed рецептора са идентифицирани като нови фармакологични мишени, участващи в механизмите на анти-туморна активност на флавонолигнани от *Silybum marianum* L. Дехидросилибините са очертани като обещаващи водещи структури за разработване на анти-туморни препарати.

Така представени, приносите от дисертационния труд отразяват неговата същност и в същото време не надценяват получените резултати.

Преценка на публикациите и личния принос на докторанта:

Резултатите от настоящата дисертация са обобщени в 6 научни публикации, три в списания с импакт фактор (Natural Product Communications, Q2; Phytomedicine, Q1 и Anti-oxidants, Q2), една е публикувана в списание с SJR индекс (Computational Toxicology) и две са в сборник материали от конференции, публикувани в пълен текст. Участията на конгреси у нас и в чужбина са 8 на брой.

Една от публикациите е в престижното списание Phytomedicine (издателство Елзеvier), което е позиционирано в топ списанията (Q1) в областта на природните вещества.

Докторантката покрива и надвишава специфичните изисквания на Правилника на ИБФБМИ – БАН, както следва: при изискуеми 80 т. за ОНС доктор, Антония Дюкенджиева-Тодорова е събрала 117 т., като във всички публикации по дисертационния труд е първи автор.

Критичните ми забележки към докторантката са минорни и са главно в посока наличието на дребни лингвистични грешки, които по същество не намаляват качеството на дисертационния труд.

Смятам, че рецензираните дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси не биха били възможни без нещото ръководство и професионални насоки на научните ръководители проф. Цаковска и проф. Пъжева.

Автореферат:

Авторефератът е в обем от 56 страници и е онагледен с 11 фигури и 6 таблици. Съдържанието на автореферата е според изискванията и напълно отразява основните резултати от дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят напълно на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на ИБФБМИ – БАН. Представените материали и резултати напълно съответстват на специфичните изисквания и количествени критерии, приети във връзка с Правилника на ИБФБМИ – БАН за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че магистър Антония Г. Дюкенджиева-Тодорова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност научна специалност „Приложение на принципите и методите на кибернетиката в областта на зависимости структура – активност на биологично активни вещества“, от област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.3. „Биологически науки“, като демонстрира необходимите качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания. Дисертационният труд, за мен, е завършена научна разработка с оригинален характер!

Поради гореизложеното и в заключение, давам своята положителна оценка за проведеното изследване (представено от рецензираните дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси) и **напълно убедено предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“** на Антония Г. Дюкенджиева-Тодорова в професионално направление 4.3. „Биологически науки“.

23.11.2023 г.

гр. Пловдив

Изготвил рецензията:

/Проф. д-р Милен И. Георгиев/