

До Председателя на Научното жури
определено със заповед № РД-15-121
от 19.07.2022 г.
на Директора на ИЕМПАМ на БАН

СТАНОВИЩЕ

Върху: дисертационен труд представен за присъждане на образователната и научна степен (ОНС) „Доктор“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3 Биологически науки, научната специалност „Биохимия“, шифър 01.06.10.

Кандидат: Ангелики Николаус Константинову, докторант на самостоятелна подготовка към секция „Патология“ на Института по експериментална морфология, патология и антропология с музей (ИЕМПАМ) на Българската академия на науките (БАН)

Тема на дисертационния труд: „Оптимизация на продукцията на биологичноактивни вещества от бактерии и водорасли и оценка на потенциалното им действие като антигенни агенти в *in vitro* експерименти“

Научни ръководители: проф. д-р Светлозара Петкова и доц. д-р Людмила Кабаиванова

Изготвил становището: доц. Нина Димитрова Цветкова, дб, Национален център по заразни и паразитни болести, гр. София.

Нямам общи публикации или конфликт на интереси от друг характер по смисъла на ал.1, т.3 и 5 от Допълнителните разпоредби на ЗРАСРБ с докторанта.

Актуалност на тематиката

Настоящият дисертационен труд представлява задълбочено изследване на потенциалното антигенно действие на биологичноактивни вещества, продуцирани от бактериални и водораслови щамове. Като обект на изследването са избрани бактериалните щамове *Pseudomonas aeruginosa* и *Rhodococcus wratislavensis*, продуценти на гликолипидни биосъфактанти, и щамове на червените микроводорасли от родовете *Porphyridium* и *Rhodella*, продуциращи сулфатни екзополisahариди. Проучването на цитотоксичния потенциал на тези представители на нови типове природни субстанции върху някои видове ракови клетки е с цел приложението им като алтернатива на конвенционалната антигенна терапия за преодоляване на недостатъците и нежеланите реакции от нея.

Ключов момент в научноизследователската разработка е изборът на подходяща матрица за имобилизация на щамовете. Технологията за имобилизация на микробни клетки позволява елиминиране на значителна част от недостатъците на свободните клетъчни системи, както и на създаване на условия за многократно използване, повишаване и поддържане на клетъчната жизнеспособност и биосинтетична активност на използваните микробни щамове-продуценти.

Установената в процеса на експерименталната дейност по-ниска цитотоксичност на биопродуктите, синтезирани от изпитваните бактериални и водораслови щамове, към неракови клетки е от изключително значение за приложение при противоракови терапии.

Всичко това показва, че избраната от научните ръководители тема за дисертационния труд е актуална и значима.

Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е разработен в необходимия обем и съответства на Закона за развитието на академичния състав (ЗРАС) в Р България и на Правилника за неговото приложение в ИЕМПАМ на БАН. Съдържа 95 стандартни страници. Онагледен е с 45 фигури. Книгописът включва 124 литературни източника. Над 58 % (47) от цитираните в литературния обзор публикации са от последните 10 години. Структурата на дисертационния труд е стандартна.

Литературният обзор е написан в обем 25 страници, на базата на подобрените литературни източници, съдържащи информация за проблема, свързан с темата на дисертационния труд.

Целите са формулирани ясно и за тяхното реализиране са поставени 6 конкретни задачи.

В раздел "Материал и методи" е описан подробно набор от съвременни взаимно допълващи се изследователски методи и техники (биохимични, клетъчно-културални, имунологични, имобилизация на микробни клетки, спектрометрични, химични, хроматографски, цитологични, сканираща електронна и флуоресцентна микроскопия, опити *in vivo*), които докторантът е усвоил и приложил, довели до постигане на поставените задачи. Удачно са подбрани както обектите на изследването, така и експерименталните подходи.

Данните от извършената експериментална работа са описани в раздел "Резултати и дискусия" и са онагледени чрез 37 фигури. Резултатите съответстват на поставените в дисертационния труд задачи. Прави впечатление умението на дисертанта да използва данните от литературния преглед при обсъждане на собствените резултати. Изследванията имат потенциално практическо значение във връзка с непрекъснатото търсене на нови методи и придружаващи терапии за въздействие върху карцинома на дебелото черво и на шийката на матката.

Изводите (13 броя) са правилно формулирани и отразяват изпълнението на целта и на поставените задачи.

Приемам формулираните от докторанта приноси. За най-съществени считам следните:

Установена е ефективността на криогелните матрици от полиетилен оксид, полиакриламид и хидроксиетилцелулоза при имобилизация на бактериални и водораслови клетки като универсален инструмент за повишаване на добива на гликолипидни биосърфактанти и водораслови хетерополизахариди;

Доказано е, че въздействието на получения трехалозолипид е най-високо при третиране на нискометастатичната клетъчна линия MCF-7, последвано от това върху високометастатичната линия MDA-MB-231, а по-силен ефект е наблюдаван при третиране с рамнолипидите върху високометастатичната линия.

Постигнато е намаление в жизнеността на клетките с 44%, когато високометастатичната клетъчна линия MDA-MB231 е третирана с хетерополизахарида, изолиран от червеното микроводорасло *Rhodella reticulata*.

Установен е ефектът от прилагането на изпитваните полизахаридни проби от червеното микроводорасло *Porphyridium cruentum* върху жизнеспособността и пролиферацията на клетки от карцином на дебелото черво HT-29 (постигнати са най-ниски стойности на клетъчна жизнеспособност, достигащи до 46%); на клетки от карцином на шийката на матката HeLa при всички изпитвани концентрации; постигнато е до 25% понижение в жизнеспособността на туморните клетки MCF-7.

Авторефератът в структурно отношение отразява същността на дисертационния труд и отговаря на изискванията на ЗРАС в Р България и на Правилника за приложението му в ИЕМПАМ на БАН.

Преценка на публикациите и личния принос на докторанта.

Резултатите от дисертационния труд са публикувани в 2 журнални статии в издания, които са реферирани и индексирани в световната база данни Scopus с Q3 ранг по отношение на SJR и също така са представени на 1 международен научен форум. Публикационната активност на докторанта във връзка с дисертацията е достатъчна и отговаря на изискванията за тази научна степен, съгласно Правилника на ИЕМПАМ на БАН за прилагане на ЗРАСРБ и условията и реда за придобиване на ОНС „доктор”.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Извършена е голяма по обем, добре планирана и прецизно изпълнена научноизследователска работа. Поставените задачи са изпълнени. Получени са оригинални резултати с подходящо подбрана комбинация от методи и са направени изводи, които допълват знанията за механизма на действие на нови потенциални анти-туморни агенти в борбата с раковите заболявания. Приносите са оригинални и значими и биха били полезни при разработването на нови терапевтични стратегии при лечението на рака на дебелото черво и на шийката на матката.

Представеният материал отговаря на изискванията за защита на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен “Доктор”, според Закона за развитието на академичния състав в Република България, и правилника за приложението му в ИЕМПАМ на БАН.

Давам положителната си оценка и убедено предлагам на уважаемите членове на научното жури да гласуват за присъждане на образователната и научна степен ”доктор” по научно направление 4.3. Биологически науки (научна специалност „Биохимия“ – с код 01.06.10.) на Ангелики Николаус Константинову.

Дата: 12/09/2022 г.

Изготвил становището:.....

/доц. Нина Цветкова, дб/