

СТАНОВИЩЕ

от проф. Пенка Ангелова Мончева, д-р, Софийски университет „Св. Кл. Охридски”, Биологически факултет

на дисертационен труд, представен за защита пред научно жури, сформирано със заповед № I-115/03.12.2019 г. на Директора на Института по микробиология „Стефан Ангелов“ при Българска академия на науките за получаване 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 Микробиология

Автор на дисертационния труд: Ирина Вадим Лазаркевич

Тема на дисертационния труд: „Антимикробен потенциал на синтетични аналози на биологично-активни вещества и комбинираното им действие с рамнолипид-биосърфактант“

1. Актуалност и значимост на дисертационната тема

Темата на настоящия дисертационен труд е фокусирана върху изследване на антимикробния потенциал на две групи химични съединения – синтетични производни на биологичноактивни вещества с растителен произход, приложени самостоятелно и в комбинация. Употребата на комбинации от медикаменти осигурява по-добри клинични резултати от терапията само с един медикамент и се прилага като подход в борбата с множествената лекарствена резистентност. В такава посока е изследването на възможността за подобряване на антимикробната активност на синтетичните тиосулфонилови и 1,4-нафтохинонови производни чрез добавяне на рамнолипид-биосърфактант, поради което считам, че тематиката на дисертационния труд е актуална.

2. Оценка на структурата, резултатите на дисертационния труд и автореферата

Дисертационният труд е построен по общоприетите изисквания и съдържа всички необходими девет раздели. Общият обем на дисертационния труд е 131 стандартни А4 формат страници. Считам, че разделът „Литература“ би трябвало да предхожда списъка с публикации и участия на дисертанта в научни форуми. Литературният обзор разглежда въпроси, свързани с темата на дисертацията. Разгледани са въпроси, свързани: с антибиотичната резистентност, с натурални и синтетични лекарствени препарати, като алтернатива на антибиотиците, с групи вещества от растителен произход с антимикробно действие, към които принадлежат и веществата, предмет на изследване в дисертационния труд, като са засегнати различни аспекти от техните характеристики. Предоставена е информация за биосърфактантите, в частност за рамнолипидите, тяхната роля и приложение в комбинирани терапии. Литературният обзор е целенасочен, предоставя съвременна информация, написан е на добър научен стил и е адекватен на темата на дисертационния труд, макар и с малко по-голям обем, съотнесен към този на целия дисертационен труд. Разкрива добрата теоретична информираност на дисертанта по темата на дисертацията. Цитирани са 242 литературни източника, 45 % от които от последните 10 години. Целта на дисертационния труд е оценка на антимикробната активност на синтетични тиосулфонил- и 1,4-нафтохинон производни, приложени самостоятелно и в комбинация с рамнолипид-сърфактант, както и изследване на техните потенциални механизми на действие. За постигането на целта са формулирани 10 задачи. Някои от задачите биха могли да се формулират по-конкретно (напр. 3, 5, 8). Не считам за подходящ възприетият от дисертанта начин за изписването на понятията „Грам-положителни“ и „Грам-отрицателни бактерии“. В раздела Материали и методи са описани използваните материали, описани са приложените методи, които могат да бъдат групирани като микробиологични, биохимични и аналитични, микроскопски и статистически методи. Смятам, че информацията за коефициентите на вариация и то общо за всички анализи не трябва да се предоставя тук, а в раздела Резултати и обсъждане при представяне на конкретните резултати. Не става ясно каква хранителна среда е използвана при определяне на минималната инхибираща концентрация на изследваните вещества, както и при кои експерименти е използвана описаната в началото на този раздел хранителна среда. Въпреки направените забележки, считам, че методите са подходящо избрани, съобразно планираните анализи, достатъчно разнообразни, което показва, че ас. Лазаркевич притежава много добри методични умения. В раздела Резултати и обсъждане дисертантът представя резултатите, получени от изпълнението на поставените задачи. Резултатите са представени в добре изработени 27 фигури и 3 таблици. Представени са резултати по всичките поставени задачи за влиянието на изследваните синтетични аналози на биологичноактивни вещества и техните комплекси с рамнолипид-биосърфактант върху растежа и повърхностните клетъчни свойства на пет моделни щамове бактерии. Изследвано е влиянието на тези вещества, както и комбинацията им с рамнолипид-биосърфактант върху растежа на тези бактерии и върху пермеабилитета на техните мембрани. Бих искала да отбележа, че резултатите биха се възприели по-лесно, ако на фигурите бяха показани и данните за контролите (растежът и екстрацелуларният белтък в отсъствие на антимикробните вещества и комбинацията им с рамнолипид). Представени са резултати за влиянието на

комбинацията от двете групи вещества, за чувствителността на шамовете към няколко антибиотици, за цитотоксичния ефект на веществата върху клетъчни линии, за промените в бактериалната клетъчна мембрана под действие на рамнолипид-биосърфактант, за въздействието на MTS, RL и комбинацията от тях върху клетъчния отговор на два от моделните шамове. Бих искала да отбележа големия обем експериментална работа, извършена от дисертанта, обобщаването и представянето на този огромен масив от данни в добре изработени фигури. Като забележка искам да посоча, че на места в този раздел коментарът на данните е окъсен. Получени са интересни резултати, които разкриват възможности за приложение на някои от тези вещества като алтернатива на конвенционални антибиотици. Добре би било, ако след този раздел дисертантът бе включил обобщение или заключение, в което в синтезиран вид да се открият най-важните резултати така, че да стане ясно на читателя постигната ли е целта на дисертационния труд, особено в частта за механизма на действие и евентуални перспективи за приложението на тези вещества, произтичащи от резултатите. На базата на полученото дисертантът е направил редица изводи. Повечето от изводите са добре формулирани. Считаю, че са необходими по-разширени изследвания, за бъдат формулирани извод 3 и 14 толкова категорично.

Въпреки направените от мен забележки, имащи по-скоро редакционен и технически характер проведеното научно изследване е мащабно, оригинално и са получени интересни от научна и приложна гледна точка резултати и мнението ми за него е изцяло положително. Считаю, че дисертантът е надградил своите тероретични и методични компетенции в съответствие с изискванията за придобиване на образователната и научна степен „доктор“

Авторефератът представя вярно и синтезирано съдържанието на дисертационния труд.

3. Оценка на приносите

Дисертацията има приносен характер, приемаю формулираните приноси, като бих открила принос 1, 2 и 3.

4. Въпроси

1. На базата на какво *B. subtilis* 168 е избран за изследване на промените в бактериалната клетъчна мембрана под действие на рамнолипид-биосърфактант, както и заедно с *P. aeruginosa* 1390 за изследване на влиянието на веществата върху клетъчната ултраструктура и клетъчния отговор?

2. Какви перспективи за тези вещества се разкриват от резултатите, получени от разработената от Вас дисертация?

5. Публикации във връзка с дисертационния труд

Ас. Лазаркевич е съавтор на 5 публикации, свързани с дисертационния труд, от които 4 са публикувани в индексирани научни списания с импакт фактор, както и на 5 научни съобщения в научни форуми (един, от които международен). В две от публикациите и в три от научните съобщения ас. Лазаркевич е водещ автор. Две от публикациите са получили общо 35 цитирания по Scopus и 54 по други бази данни. h-индексът на дисертанта е 4 по Scopus

6. Заключение

Осъществено е изследване по актуална тематика, извършена е голяма по обем експериментална работа, проведена на съвременно методично ниво и оформена в труд, притежаващ качествата на докторска дисертация. Получени са важни и оригинални резултати. Някои от изследванията са проведени за първи път, което определя приносния характер на този труд. Резултатите от него са публикувани в специализирани индексирани научни журналы с импакт фактор и са получили признание от научната общност чрез получените цитирания. Считаю, че ас. Лазаркевич е надгардила своята теоретична и методична подготовка и притежава компетенции, съответстващи на образователната и научна степен „доктор“.

Въз основа на гореизложеното, както и предвид Правилника за приложение на закона за развитие на академични състав в Република България и този на Института по микробиология „Стефан Ангелов“ при БАН считаю, че настоящият труд отговаря на изискванията за докторска дисертация, оценявам го положително и убедено препоръчвам на Научното жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ по научната специалност Микробиология на Ирина Вадим Лазаркевич.

09.02.2020 г.

Подпис:

София

(проф. д-р П. Мончева)