

До Председателя на
Научно жури, определено със
заповед № I-116/4.08.2025 г. на
Директора на Институт по микробиология - БАН

Р Е Ц Е Н З И Я

по процедура за защита на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен **„Доктор“**, област на висшето образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, направление 4.3 „Биологически науки“, по научна специалност: Микробиология, шифър 01.06.12., на Симеон Емилов Димитров, редовен докторант на тема: ***„Изпитване потенциала на нови производни на етамбутол и изониазид с цел проучване на тяхната антитуберкулозна активност“***, с Научни ръководители: Доц. д-р Виолета Вълчева Русева и Проф. д-р Милка Милчева Милева.

Рецензент: Проф. дн Стефан Въчев Панайотов

Научна специалност: Микробиология

Институция: НЦЗПБ - София

Декларирам, че нямам конфликт на интереси по смисъла на чл. 4, ал. 5 от ЗРАСРБ. Нямам общи публикации по темата на дисертацията с маг. Симеон Димитров. Рецензията е изготвена в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Правилник на Институт по „Микробиология“-БАН за прилагане на закона за

развитието на академичния състав в Република България. Не съм използвал софтуер за изкуствен интелект за оценка на дисертационния труд.

I. Обща характеристика на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд е в съответствие с указанията публикувани в Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и вътрешния Правилник на Институт по Микробиология-БАН. Дисертационният труд е с обем 167 страници. Включва основни раздели – увод, цел и задачи, материали, методи, резултати, обсъждане на резултатите, заключения и цитирана литература.

Текстът на дисертацията е написан професионално. Чете се леко. Няма излишна терминология, сложни дълги изречения или неясни изрази. Избрана е правилна методология за оценка на токсичността, антимикобактериална активност и механизмите на действие на съединения активни към *M. tuberculosis*. За разработването на дисертационния труд са приложени широк кръг от иновативни и класически изследователски методи.

II. Литературна осведоменост и теоретична подготовка на кандидата

Представеният труд, актуалността на поставените цели и начините на планиране, провеждане и описване на изследванията дават конкретна представа за осведомеността и теоретичната подготовка на кандидата по темата на дисертацията. На базата на литературните данни, теоретично много добре са обосновани целите на планираните и проведени изследвания.

III. Методология на проведените изследвания

Описаната и приложена методология за изследване активността на нови съединения с активност към *M. tuberculosis* е иновативна и подходяща. Приложени са широк кръг от изследователски методи за определяне на антитуберкуозна активност на избраните съединения, оценка на тяхната *in vitro* цитотоксичност, молекулярен докинг, определяне на трансмембрания пермеабилитет на съединенията, определяне на острата и подостра токсичност, патоморфологична оценка на тъканни проби, определяне на антиоксидантната активност и редоксмодулиращия капацитет, *In vitro* мутагенеза и изолиране на ДНК от резистентни мутанти, пълно геномно секвениране на изолирани резистентни мутанти и други.

Поставените задачи за изпълнение са адекватни за постигане на целите на дисертационния труд.

Резултатите са много добре визуализирани.

IV. Значимост и убедителност на получените резултати, интерпретации и изводи

Изследваните антимикобактериални свойства на новосинтезирани съединения, като ароилхидразони и нитрофураниламидите показват ефективност срещу *M. tuberculosis* и *M. smegmatis*. Съединенията имат по-добра мембранна пропускливост и стабилно свързване с целевите ензими, което ги прави обещаващи антимикобактерични кандидати. Патологичните

изследвания при животни показват, че тези съединения имат минимални токсични ефекти, което предполага тяхната безопасност. Хистологичните изследвания при мишки, третирани с ароилхидразоните и нитрофураниламидите, показват минимални отклонения от нормалните показатели за черния дроб, бъбреци и тънки черва. Промените в биохимичните маркери на оксидативния стрес показват, че две ароилхидразонов производни 3a и 3d потискат липидната пероксидация, възстановяват чернодробното съдържание на нискомолекуления ендегенен антиоксидант глутатион, водят до компенсаторни промени в активностите на антиоксидантните ензими, свързани с чернодробната токсичност и проявяват антирадикалова активност в моделни химични системи, в сравнение с INH.

Геномното секвениране разкрива мутации, свързани с резистентност към изследваните съединения, което подчертава важноста на бъдещи проучвания за изясняване на механизмите на лекарствена резистентност.

V. Оценка на научните приноси

Обобщените изводи от получените резултати имат оригинална стойност за науката и лечението на туберкулозно болните като цяло. Докторантът е депозирал емпирични данни в международни бази за данни. Приемам справката за направените научни изводи, като повечето от тях имат оригинален характер. Значим принос е, че докторантът прави за първи път в България фармакологичен скрининг на нови производни на EMB и INH активни към *M. tuberculosis*.

VI. Оценка на качеството на научните трудове, отразяващи изследванията по дисертацията

Публикуваните и представени пет научни труда напълно съответстват на темата, целите и задачите на дисертацията. Публикациите са в списания с импакт ранг Q1 и Q2 и имат общ импакт фактор 23. Докторантът Симеон Димитров успешно е изпълнил всички поставени цели и задачи. Получените резултати имат значим научен принос по темата на дисертацията.

VII. Критични бележки към дисертационния труд

Нямам съществени забележки и препоръки към докторанта. По време на предварителното представяне на дисертационния обзорнах внимание дисертантът да коментира в текста или в отделна точка ограничения свързани с методологията на проведеното изследване. Обзорнах съм внимание на дисертанта за незначителни технически грешки по текста. Направените корекции и допълнения към текста съответстват на забележките.

Заключение:

От представените материали по дисертацията е видимо, че докторантът Симеон Димитров е проявил усърдие, организираност и проведените изследвания са негово лично дело. Докторантът е отчислен с право на защита на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "доктор" и отговаря на минималните национални изисквания. Набраният брой кредитни точки надхвърля необходимия минимум за защита на дисертационен труд. Дисертационният труд съдържа научни или

научноприложни резултати, които представляват оригинален принос в науката. Дисертационният труд показва, че кандидатът притежава задълбочени теоретични знания по съответната специалност и способности за самостоятелни научни изследвания. Убедено давам своята положителна оценка и препоръчвам на Научното жури да присъди придобиването на образователна и научна степен "доктор" на Симеон Емилов Димитров в област на висшето образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, направление 4.3 „Биологически науки“, по научна специалност: Микробиология, шифър 01.06.12.

Изготвил рецензията:

Проф. дн Стефан Панайотов