

## СТАНОВИЩЕ

На доц. д-р Тая Иванова Топузова-Христова, Биологически факултет на  
Софийски Университет „Св. Климент Охридски“

за дисертационен труд за придобиване на научната и образователна степен  
„доктор“ в професионално направление „4.3. Биологически науки“, Специалност  
„Генетика – генно инженерство“

на Лозена Адриянова Отчева, редовен докторант към катедра Генетика на  
Биологически факултет, Софийски университет „Св. Климент Охридски“

на тема:

**„ДИЗАЙН И ЕКСПЕРИМЕНТАЛНО ТЕСТВАНЕ НА ХИМЕРНИ АНТИСЕНС-  
ОЛИГОНУКЛЕОТИДИ КАТО АНТИБАКТЕРИАЛНИ АГЕНТИ“**

С научен ръководител проф. д-р Роберт Димитров Пенчовски, катедра Генетика  
на Биологически факултет, Софийски университет „Св. Климент Охридски“

### Данни за докторанта и докторантурата.

Лозена Адриянова Отчева е редовен докторант в катедра "Генетика" в Биологически факултет на Софийски университет, в научно направление 4.3. Биологични науки. Завършила е Римски университет "Ла Сапиенца" в Италия през 2013 година със специалност **Магистър по фармация и индустриална фармация** и след това е продължила обучението си в България. Зачислена е като редовен докторант през месец юли 2016 и е отчислена с право на защита три години след това, през 2019 г. Спазени са всички срокове според *Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ*, както и минималните национални изисквания според ЗРАС. През обучението си за придобиване на научната и образователна степен „доктор“ Лозена Отчева е посетила общо 8 докторантски курса, свързани с повишаване на квалификацията ѝ като автор на научни публикации, между които са Световни стандарти за дисертационния проект, етика в научните изследвания, инструменти и стилове на цитиране и други. Била е участник в общо 4 научни проекта,

свързани с областта на дисертационната ѝ тема, част от които са финансирани от ФНИ на Софийски университет „Св. Климент Охридски“, а друга част от ФНИ на МОН. Участвала е на 14 конгрес на микробиолозите България през месец октомври 2018 г с два постера и е отличена на второ място за представяне на постер.

**Данни за дисертацията.**

**Темата на дисертацията „ДИЗАЙН И ЕКСПЕРИМЕНТАЛНО ТЕСТВАНЕ НА ХИМЕРНИ АНТИСЕНС-ОЛИГОНУКЛЕОТИДИ КАТО АНТИБАКТЕРИАЛНИ АГЕНТИ“** напълно и вярно отразява нейното съдържание.

**Дисертационният труд съдържа 139 страници, 39 фигури и 14 таблици. Основните части на дисертацията** спазват общоприетият за такъв труд план и включват: Литературен обзор – 35 страници, Цели и задачи – 1 страница, Материали и методи – 13 страници, Резултати – 46 страници, Дискусия – 17, Изводи – 2 страници и Приноси – 2 страници.

В литературния обзор е обърнато внимание на набирающа сила проблем на антибиотична резистентност в съвременната медицинска практика и на предимствата на рибопревключвателите и антисенс-олигонуклеотидите като нови стратегии за търсене на антибиотично действие. В отделни точки е направена класификация на антибиотиците, причини за антибиотична резистентност при бактериите и стратегии в търсенето на нови антибиотични следства. Тази глава от дисертацията е онагледена с общо 13 фигури.

Формулираните цел и задачи логически следват от направения обзор, а използваните материали и методи са описани коректно и ясно, като са онагледени с необходимите таблици и фигури. Използвана е успешна комбинация от биоинформатични и микробиологични подходи за подбиране на подходяща мишена на АСО, конструиране на стабилен конструктор и тестване на биологичната му активност в подбрани щамове от патогени. Като препоръка към раздел Материали и Методи бих посочила позоваването на уеб-сайт като биоинформатичен инструмент. Посоченият уеб-сайт предоставя възможност за онлайн използване на колекция от авторски биоинформатични приложения с препратка към съответните статии, които би следвало да се цитират при използването им. Въпреки, че автор е научният ръководител на докторанта, по-коректно би било да се посочат отделните приложения, които са ползвани, със съответните цитирания. Считаю, че е излишно и подробното описание на

инструментариум, рутинно използван в бактериалното култивиране и съхранение, като йозе, пипети, пластмасови връхчета (посочени тук като „типове,,), хладилници и т.н.

Резултатите са добре илюстрирани и обяснени, като позволяват извеждането на 6 подробни извода. Представени са резултатите от биоинформатичното търсене на подходящи мишени и селекцията на най-подходящите от тях за тестване *in vitro*. Дискусията е разделена на две части – доста подробен преглед на етапите при разработване на лекарствени препарати и дискусия на резултатите от дисертацията с оглед бъдещата им възможност да се развият до приложни фармацевтични препарати и предимствата и рисковете, които се крият в тази молекулярно-биологична стратегия за борба с антибиотичната резистентност.

След изводите има описани, отново доста подробно, пет приноса, които в известна степен дублират изводите. Приемам приносите, но бих препоръчала по-краткото им формулиране и обобщаване. Не е необходимо антисенс-олигонуклеотида АСО<sub>2</sub>, който не е специфичен, не се среща при някой организъм и е използван като контрола, доказваща липсата на токсичност на АСО сами по себе си да бъде извеждан като отделен принос. Той има по-скоро потвърдителен характер за ниската токсичност на АСО, които не са специфични към конкретни мишени и за добрия фармакологичен потенциал на тези препарати.

### **Научен апарат**

Цитирани са 327 източника, предимно от последните години, включително и публикации от 2020 година. Всички източници са адекватно подбрани и имат пряко отношение към изследваната тема, което показва отличната осведоменост на докторантката. Цитиранията са направени при спазване на утвърдените стандарти за цитиране на научна литература.

### **Автореферат**

Авторефератът съдържа 48 страници и напълно отразява съдържанието на дисертационния труд. Коректно са представени основните резултати, илюстрирани с общо 24 фигури. Изводите са представени коректно, но липсва извод № 6, който е съществен за бъдещата употреба на два от конструктите.

### **Публикации**

Основните резултати от дисертационния труд са публикувани в две статии в научни списания с импакт фактор съответно 1,732 и 0.548. В едната статия докторантът е първи автор, а в другата – втори автор, което отразява съществения принос в изработването им. Извършената научна работа, като и представянето ѝ в публикации и участия в научни конференции показва Лозена Отчева като един изграден млад учен с отлични перспективи за бъдещо развитие.

### **Научни и научно-приложни приноси**

Всички приноси са с научно-приложен характер по отношение на възможностите за използване на АСО като антибиотични агенти. Като принос с фундаментален характер може да се приеме цялостната стратегия, на която е базирана дисертацията

### **Заклучение**

Представеният ми за становище труд е едно пилотно изследване на възможностите на химерните антисенс олигонуклеотиди за преодоляване на множествената лекарствена резистентност при патогенни бактерии, един все по-нарастващ проблем за съвременната медицина. В заключение, считам, че докторантът напълно отговаря на изискванията на ЗРАС за присъждане на научната и образователна степен „доктор“ и давам своето положително становище да бъде присъдена научната и образователна степен „доктор“ в научно направление 4.3. Биологични науки на Лозена Адриянова Отчева.

26.01.2021

Гр. София

Изготвил становището:

/доц. д-р Таня Топузова-Христова/