



СТАНОВИЩЕ

- От:** доц. д-р Траяна Спасова Недева, Катедра по Обща и промишлена микробиология на Биологически факултет при СУ „Св. Климент Охридски“
- Относно:** дисертационен труд, представен за защита пред научно жури за получаване на образователната и научна степен “доктор”

Автор на дисертационния труд: ПОЛЯ ГАЛИНОВА МАРИНОВСКА

Тема на дисертационния труд: „Състояние на покой при дрожди *Saccharomyces cerevisiae* – модел за изследване на токсикологичен и стресов отговор”

Дрождите от вида *Saccharomyces cerevisiae* се използват за приготвяне на хляб, вино и бира от хилядолетия. Добре известните и рутинни процедури за манипулация, аотирания им геном, широкия набор молекулярно-генетични инструменти за работа с тях и забележителната степен на консервативност на основните жизнени процеси с висшите еукариоти ги определят като основен модел за еукариотната клетъчна биология и генетика, в т.ч. и за изучаване на механизмите на химична токсичност. Известно е, че в метаболитно активните култури протичат едновременно комплексни метаболитни процеси, организирани в динамична, непрекъснато променяща се метаболитна мрежа. За разлика от тях, клетките в покой (т. нар. G_0 клетки), които са метаболитно слабо активни и наподобяват тези на висшите еукариотни видове (бозайници), предлагат добра алтернатива за изучаване на потенциалното действие на химични токсиканти, идентифициране на основните компоненти на токсикологичния отговор, разработването на стратегии за тяхното елиминиране и оценка на риска за околната среда. Именно разработването на една такава стратегия е обект на дисертационния труд на Поля Мариновска. Изследванията на докторант Мариновска са съсредоточени върху създаването на модел за токсикологичен анализ при висши еукариоти чрез използването на дрождеви клетки от вида *Saccharomyces cerevisiae* в състояние на покой (G_0). Този модел има двойка цел: от една страна насочва към използването на G_0 дрождевите клетки като система за оценка на токсикологичен отговор (скрининг и прогнозиране) при висши еукариоти, а от друга – внася допълнителна ценна информация за молекулярните механизми на клетъчния цикъл и по-специално състоянието G_0 , което е важно за различни основни процеси, като тъканна хомеостаза, развитие и стареене, но все още е ненапълно разбрано. В светлината на тези факти, проучванията на докторант Мариновска отразяват съвременните тенденции в изучаването на състоянието G_0 и демонстрират актуалността и научния потенциал на предоставения ми за оценка труд. Те намират пълно отражение в поставените основна цел и 8 задачи на работата.

Дисертационният труд е написан в издържан научен стил; описанието на експериментите и представянето на получените резултати е логично, ясно и последователно, а обсъждането на експерименталните данни – изчерпателно, аргументирано и творческо в контекста на известната научна информация.

Литературният обзор е структуриран така, че изцяло отразява темата на дисертационния труд с вътрешен баланс по отношение на 8-те си подраздела. По характер е задълбочен, но същевременно - конкретен, което показва придобитите от докторантката умения да борави аналитично с научна информация, да прави научни обобщения и да формулира работни хипотези. Похвално е, че завършва със заключителна част, която фокусира нерешените проблеми и плавно, но точно насочва читателя към използването на *S. cerevisiae* G₀ клетки като модел за изучаване на токсикологичен отговор в еукариотната клетка и механизмите ѝ на резистентност.

Докторант Мариновска е провела впечатляваща експериментална работа, логично свързана в континуума: култивиране на моделния дрождеви щам и изолиране на различни клетъчни популации от него (пролиферираща, в покой и от стационарни непрелиферативни клетки); проучване на въздействието на различни токсични агенти върху жизнеспособност на отделните популации, влияние на осем различни физични фактори върху преживяемостта им; оценка на увреждащ ефект на четири химични агенти на ниво биохимични и генетични промени, биоинформатичен анализ.

В резултат на този комбинативен подход са натрупани сериозни по обем и ценни по съдържание резултати по отношение на токсикологичното въздействие (цито- и генотоксичност) на различни химични агенти, въздействието на разнообразни физични фактори върху растежа на моделния щам и *in silico* анализ на генетичните основи за навлизане в състояние G₀ и отговора на стрес. Тези многопосочни изследвания, генерираните от тях научни данни и техният анализ и интерпретация позволяват на докторант Мариновска да предложи модел на физиологичен профил на популации от вида *S. cerevisiae*, които се намират в три различни етапа от клетъчния цикъл и които са подложени на различни видове абиотичен стрес. Генерирането на такъв модел е напълно оправдано, защото тенденциите в него са изведени на основата на огромен брой експериментални данни, логично подредени и интерпретирани в многофакторен контекст, не само по отношение на природата на използваните стресори, но така също и от гледна точка на биомаркерите за оценка на ефекта на тези стресори и последиците от ефекта им на морфологично, метаболитно и геномно ниво.

Резултатите са представени в удачно подбрани и отлично изработени фигури (60 бр.), таблици (5 бр.). Това е доказателствен материал, който онагледява убедително постигнатите резултати. Като цяло дисертационният труд е оформен с вещина, прецизност и професионализъм.

Формулираните изводи следват логичната последователност на основните проблеми в труда. Те отговарят както на обхвата на проведените изследвания, така и на тяхната значимост във фундаментален и приложен аспект. Общо 15 на брой, те реално отразяват постиженията на работата. За по-ясно и логично представяне на най-значимите постижения на труда би могло да се групират по направления, а вероятно и някои от тях да се обобщят (напр. № 4 и 5, 8 и 9, 10 и 12).

Представеният ми за рецензия дисертационен труд притежава несъмнени приноси, оригиналните от които са като следва:

1. Основната значимост на работата е комплексния подход, който се прилага за решаване на проблем с фундаментална и приложна значимост, какъвто е успешният скрининг и прогнозиране на токсикологичен отговор при висши еукариоти.
2. С оригинален характер е създаденият модел за генериране на физиологични профили, чиито характеристики бяха коментирани по-горе.
3. Оригинална е и доказаната значително по-висока устойчивост на действието на зеоцин на G₀ популацията - факт, който предоставя важна информация за клиничната практика – метаболитно неактивните еукариотни клетки са много по-слабо податливи на действието на противотуморни антибиотици.
4. От методична гледна точка трябва да се отбележи като оригинална създадената тест система за изследване на механизмите на токсично действие на молекулярно ниво и функционалното профилиране на генетичните изисквания за химическа толерантност.

Научните постижения на докторантката са обобщени в 2 научни публикации в специализирани реферирани научни издания (Q2, общ IF₂₀₂₂=2.334) в които докторантката е водещ автор. Поля Мариновска е представила 5 постерни съобщения и 1 секционен доклад на 5 национални форума с международно участие; член е на колективите на 4 научни и образователни проекта, финансирани от национални и международни програми.

Подготвеният автореферат изцяло отговаря на съдържанието на дисертацията и на държавните изискванията за такъв вид труд.

Всичко това ми позволява да определя труда на Поля Мариновска като актуална научна разработка, посветена на важен фундаментален проблем с реализирани резултати и приноси, които могат да служат като надеждна основа за следващи научни изследвания.

Дисертационният труд напълно съответства на критериите за получаване на образователна и научна степен „доктор”. Докторантката е придобил знания и умения в конкретна научна област: създаването на модел за токсикологичен анализ при висши еукариоти чрез използването на дрождеви клетки от вида *S. cerevisiae* в състояние на покой (G₀). Тя е усвоила прилагането на комбиниран научен подход за изучаването на тези проблеми на популационно, физиологично, биохимично и молекулярно ниво. Чрез прилагането на специализирани техники, анализиране, интерпретация и обобщение на получените резултати Поля Мариновска получава нови научни данни и потвърждава установени тенденции при създаването на система от физиологични профили за оценка и прогнозиране на отговор на физиологичен стрес при *S. cerevisiae*. По отношение на квалификационния дескриптор самостоятелност и отговорност, докторантката показва определен интерес към актуални научни идеи, самостоятелност и творчество при разработването им, добра теоретична подготовка и методични умения, висок потенциал за качествено изпълнение на разнообразни задължения в академичен стил.

Въз основа на горепосочените аргументи оценявам положително дисертационния труд, който удовлетворява напълно изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото приложение и

Правилника на Софийски Университет и предлагам на уважаемите членове на Научното жури, сформирани със Заповед на Ректора на СУ № РД 38-354 / 10.07.2023 г. да присъди на ПОЛЯ ГАЛИНОВА МАРИНОВСКА образователната и научна степен „Доктор”.

София

доц. д-р Траяна Недева:

08.09.2023 г.