

OPONENTSKÝ POSUDOK

habilitačnej práce **RNDr. Zdenky Bedlovičovej, PhD.**, odbornej asistentky z Katedry chémie, biochémie a biofyziky Univerzity veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach v odbore habilitačného konania Lekárska, klinická a farmaceutická biochémia na tému

„Aspekty prírodných a syntetických látok z hľadiska liečiv a ich účinku“

Predložená habilitačná práca na získanie vedecko-pedagogického titulu docent v odbore habilitačného konania Lekárska, klinická a farmaceutická biochémia s názvom **„Aspekty prírodných a syntetických látok z hľadiska liečiv a ich účinku“** predstavuje súbor publikovaných vedeckých prác so spojovacím textom. Súčasťou predloženej práce je Zoznam publikácií, citácií a grantov habilitantky. Spojovací text je v rozsahu 50 strán doplnený 38 obrázkami a 1 tabuľkou. Súbor publikovaných prác, ktoré sú uvedené ako prílohy habilitačnej práce tvorí 9 publikácií uverejnených v zahraničných a domácich karentovaných časopisoch s priemerným 5-ročným IF = 3,3, z ktorých v 4 publikáciách je habilitantka prvou autorkou. Zoznam publikácií, citácií a grantov uvádza celkovo 47 záznamov z vykazovaných kategórií, z ktorých je 44 *In extenso* prác habilitantky a 3 výstupy patria medzi skriptá a učebné texty. V tejto súvislosti je potrebné vyzdvihnúť vysoký citačný ohlas uvádzaných publikácií. Predložená habilitačná práca v rozsahu 300 strán pozostáva zo 144 štandardne členených (abstrakt, úvod, súčasný stav problematiky, zoznam publikácií, citácií atď.) strán textu a 156 strán príloh. Práca je napísaná na veľmi dobrej úrovni, autorka preukázala znalosť problematiky, čo podložila citovaním 220 prác iných autorov (a jedného internetového zdroja), z ktorých 10% predstavujú práce z posledných piatich rokov. Vyššiu objektivitu aktuálnosti témy však podčiarkuje 40% citovaných prác z obdobia posledných 10 rokov.

V úvodnej časti autorka predstavuje jednotlivé oxidanty a vznik voľných radikálov. Osobitne sa venuje reaktívnym formám kyslíka a dusíka, pozornosť upriamuje najmä na ich toxické pôsobenie, pričom detailne informuje o ich interakciách s lipidmi, proteínmi, ako aj s dusíkatými bázami alebo sacharidovými zložkami nukleových kyselín. V ďalšej časti text plynule prechádza k enzymatickým a neenzymatickým antioxidantom. Autorka popisuje štruktúru a funkcie superoxiddismutázy, katalázy, glutatiónperoxidázy a peroxiredoxínov. V prípade glutatiónperoxidázy uvádza, že „*u cicavcov je známych 5 izoformiem tohto enzýmu*“. Literatúra však hovorí o 8 izoformách*. Z neenzymatických antioxidantov je pozornosť

* Pei, J. et al. (2023) *Front. Pharmacol.* 14:1147414

zameraná na glutatión, polyfenoly, flavonoidy, karotenoidy a vitamíny E a C. Pri polyfenoloch píše (str. 36), že ich poznáme viac ako 6.000, čo je iste správne číslo, najmä ak dostupná literatúra uvádza, že je ich vyše 8.000. Z polyfenolov autorka krátko informuje o fenolových kyselinách a flavonoidoch, ktoré delí na 6 skupín, pričom dostupné zdroje hovoria o 7 skupinách (chalkóny sú uvádzané ako samostatná skupina)**. V nasledujúcej časti sa habilitantka venuje prírodným a syntetickým látkam ako zdrojom liečiv. V podkapitole 2.3.2 autorka informuje o antimikrobiálnej aktivite rastlinných extraktov, pričom upozorňuje na rastúci problém antibiotickej rezistencie patogénnych baktérií. V tejto súvislosti píše, že jednou z významných možností boja proti antibiotickej rezistencii je inhibovanie *quorum sensing* (QS) mechanizmov bakteriálnej bunky, vysvetľuje ako možno realizovať inhibíciu QS, pričom nezabúda na uvedenie možných mechanizmov inhibície QS. V závere prehľadu súčasného stavu problematiky autorka definuje strieborné nanočastice (AgNPs) a biosurfaktanty (BS) a popisuje ich antimikrobiálnu aktivitu voči patogénom. V poslednej časti, pred uvedením cieľov a metód práce, autorka uvádza deriváty akridínu z pohľadu protirakovinových liečiv.

V cieľoch a metódach práce autorka vymenováva jednotlivé čiastkové ciele (ako napr. štúdium antioxidačných vlastností prírodných a syntetických látok, stanovenie antimikrobiálnych vlastností AgNPs apod.) a metódy, ktoré použila pre dosiahnutie stanovených cieľov. Čitateľovi oznamuje, že výsledky jednotlivých cieľov sú súčasťou prílohy 1-11 predloženej práce. V prílohe sa však nachádza len 9 (nie 11) vedeckých prác.

V predloženej habilitačnej práci chýba krátke, stručné zhrnutie najdôležitejších výsledkov habilitantky. Autorka zvolila cestu komentára k vybraným prácam (čo nijako neznižuje kvalitu habilitačnej práce) a postupne konštatuje, že:

- bolo pripravených niekoľko sérií zlúčenín obsahujúcich akridínový, akridónový a antracénový farmakofór, u ktorých boli študované fyzikálno chemické vlastnosti. Bola dokázaná interakcia s ctDNA, stanovené väzobné konštanty,

- u vybraných akridínových hydrazidov boli sledované antitumorové vlastnosti na bunkových líniiach ľudskej leukémie HL-60 metódou kolorimetrického MTT testu s miernou cytotoxicitou,

- pre vybrané vodné extrakty jedlých húb bola stanovená významná antioxidačná aktivita (vychytenie voľného difenyl-pikryl-hydrazónového radikálu (DPPH) 68,5-90,5%) a celkové množstvo fenolických látok. Všetky študované extrakty vykazovali významnú aktivitu ($p < 0,001$) inhibície QS voči testovaným mikroorganizmom,

** Chen S. et al. (2023) *Molecules* 28:4982

- boli izolované lipopeptidové biosurfaktanty z kmeňa morských baktérií *Bacillus amyloliquefaciens* 3/22 a stanovená schopnosť inhibovať tvorbu biofilmu znížením expresie génov operónov *fnbA*, *fnbB*, *sortaseA*, *icaADBC* v biofilme *S. aureus* CCM 4223,

- na jej pracovisku boli nasyntetizované AgNPs a stanovené ich základné fyzikálno-chemické vlastnosti. Zároveň konštatuje, že všetky študované AgNPs preukázali antimikrobiálnu aktivitu.

Jednotlivé kapitoly predloženej práce na seba logicky nadväzujú a spolu vytvárajú kompaktný celok, ktorý poskytuje relevantné základné informácie o študovanej problematike. Text obsahuje minimum gramatických chýb (ako napr. zlé skloňovanie vid'. str 24. „v prípade vyššie spomenutej peroxidácii“) a preklepov (str. 42 „*Garnicia atriviridis*“ namiesto „*Garcinia atroviridis*“ alebo „*Moringa oliefera*“ vs. „*Moringa oleifera*“), ktoré nijako neovplyvňujú celkovú odbornú úroveň práce. Otázne je, či je nutné v zozname skratiek uvádzať tak známe skratky, ako napr. ATP, DNA, NADPH, UV/Vis a pod. Nie celkom rozumiem, prečo sa rovnice (4), (5) a nasledujúce, ako aj uvádzanie určitých reaktívnych foriem (ako napr. superoxidový aniónradikál $O_2^{\bullet-}$, uhličitanový aniónradikál $CO_3^{\bullet-}$ a ďalšie) v celom texte odlišujú použitým fontom. Autorka miestami nepoužíva jednotnú terminológiu, ako napr. na str. 34 slovné spojenie „neenzymatické“ vs. „neenzýmové“ antioxidanty, nejednotne sú použité i malé a veľké písmená v popise obr. 35. Rovnako nie je nutné pri každom spomenutí L-askorbovej kyseliny (ako napr. na str. 34-35) automaticky v zátvorke uviesť, že ide o vitamín C. Na str. 49 je v zápise poradia aminokyselín v ituríne A uvedený L-Glu, zatiaľ čo v obr. 36 je pri danom lipopeptide L-Gln. Na str. 81 chyba pri výstupe označenom „V2/ABC04“ rok uverejnenia. Habilitantka by mohla byť odvážnejšia v používaní rozličných foriem zalamovania textu oproti obrázkom, čím by na príslušných stranách nevznikali zbytočne veľké prázdne miesta. Autorka by zároveň mohla prezradiť „kľúč“, podľa ktorého uvádzala jednotlivé literárne odkazy v texte (nie je to ani podľa abecedy, ani podľa rokov).

Nakoľko jednotlivé publikácie a výsledky v nich uvedené prešli recenzným procesom, nepovažujem za nutné k nim detailne diskutovať. K predloženej habilitačnej práci mám nasledovné otázky:

1. Na str. 59 píšete, že z hľadiska potenciálnych protirakovinových liečiv boli so syntetickými derivátmi karbohydrazidov s akridínovým, akridónovým a antracénovým skeletom uskutočnené predbežné skríniny. Uvádzate, že tejto problematike sa vo Vašej práci venovali 3 publikácie, všetky z rokov 2009-2010. Máte vedomosť ako pokročil výskum daných derivátov a ich prípadných antikancerózných účinkov za ostatných 15 rokov?

2. V kapitola 5.2 uvádzate, že Vás váš predpoklad súvisu inhibície QS a množstva fenolických látok viedol k vývoju novej metódy stanovenia tejto aktivity. Mohli by ste túto metódu bližšie popísať, príp. uviesť výhody/nevýhody oproti iným metódam?
3. Vo Vašom poďakovaní je veľmi osobne uvedené, že si vedeckou prácou v živote plníte svoje sny. Ak by ste sa mali zasnívať, vedeli by ste si predstaviť využitie moderných technológií, umelej inteligencie vo Vašom výskume? Ak áno, v čom konkrétne?

Záverom môžem konštatovať, že autorka posudzovaným habilitačným spisom splnila stanovené ciele práce, dokumentuje svoju vedecko-výskumnú erudíciu, schopnosť dobrej voľby aktuálnych problémov pre ich riešenie a rozvoj daného vedného odboru. Predložená habilitačná práca spĺňa podmienky kladené na tento druh vedeckých prác, a preto **odporúčam** príslušnej habilitačnej komisii ju prijať ako podkladový materiál pre habilitačné konanie a po jej úspešnom obhájení udeliť RNDr. Zdenke Bedlovičovej, PhD., v zmysle Vyhlášky MŠVVaŠ SR č. 246/2019 Z.z. o postupe získavania vedecko-pedagogických titulov alebo umelecko-pedagogických titulov docent a profesor vedecko-pedagogickú hodnosť **docent** v študijnom odbore Lekárska, klinická a farmaceutická biochémia.

V Košiciach 02.02.2026

doc. RNDr. Marek Stupák, PhD.