

СТАНОВИЩЕ

от доц. Мая Боянова Георгиева, дф,

преподавател в Катедра по фармацевтична химия, Фармацевтичен факултет, Медицински Университет – София, избрана за член на научно жури със Заповед на Ректора на МУ – Варна № Р 109-295/25.09.2019 г.

Относно: дисертационен труд за придобиване на ОНС "доктор" по докторска програма по специалността „Фармацевтична химия”

Тема: "Получаване и охарактеризиране на бексаротенови производни с потенциална биологична активност"

Автор: ас. маг. фарм. Надя Василева Агова, докторант на самостоятелна подготовка към катедра Фармацевтична химия при Фармацевтичен факултет, МУ – Варна.

Научни ръководители: доц. Светлана Георгиева, дф
проф. Александър Златков, дф.

Представеният дисертационен труд е написан на 157 страници от които 2 страници въведение, 50 страници литературен обзор, 1 страница цел и задачи, 16 страници експериментална част, 61 страници резултати и обсъждане, 1 страница изводи, 1 страница приноси както и 1 страница описание на използваните съкращения. Работата включва 27 таблици и 70 фигури.

Темата на разработения от докторанта ас. Надя Агова дисертационен труд е актуална и дисертабилна, предвид нарастващия интерес към синтетичните ретиноиди. Установяването и доказването на наличие на различни типове биологична активност, в частност антиоксидантна, би разширило приложението на бексаротеновите производни и разкрива нов подход в борбата с последствията от въздействието на оксидативния стрес и свободните радикали върху човешкия организъм.

Литературният обзор е оформен на базата на 132 литературни източника, от които преобладаващата част е на латиница. От цитираните литературни източници 21 са от последните 5 години. Литературният обзор показва добрата осведоменост на докторанта по разработвания проблем и отразява постигнатото в областта на поставените цел и задачи. Доста подробно са разгледани физиологичното значение на ретиноидите и приложението им в медицинската практика, както и механизмът им на действие и структурата на ретиноидните рецептори, като последното излиза извън обсега на научните търсения на докторантката.

Целта на дисертационния труд, коректно обусловена от литературния обзор, е поставена ясно и точно. За реализирането и са набелязани 5 конкретни **задачи**, формулирани точно и в логическа последователност.

В специалната част е описано получаването на общо 5 нови съединения – хидразонови производни на бексаротена.

Последните са получени чрез хидразинолиза на метиловият естер и последваща кондензация на полученият хидразид със серия карбонилни партньори. В хода на реакцията, хидразидът не е изолиран и охарактеризиран, което считам за пропуск на докторантката.

Получените съединения са коректно охарактеризирани и структурата им е доказана с данни от ИЧ-, ЯМР и Мас-спектроскопия. Чистотата им е проверена чрез съответните ТСХ характеристики. Прави впечатление липсата на данни от елементарен анализ и точка на топене.

Заслужава да се отбележи подробното тълкуване на данните от ATR – FTIR спектралният анализ, което показва добрите познания на докторантката в областта. В допълнение са приложени и подходите на ¹H-ЯМР и Мас-спектроскопията, които потвърждават структурата на съединенията, обект на настоящият дисертационен труд. Подробното представяне на резултатите от спектралните изследвания показва, че докторантката е овладяла използването на инструментални методи за охарактеризиране на нови, неописани в литературата съединения.

В рамките на дисертационния труд е представен модифициран и валидиран ВЕТХ метод за установяване чистотата на новополучените бексаротенови производни. Методът се характеризира с добро разделяне и отговаря на валидационните характеристики, заложи в критериите на ICH регламента. Приложен е за анализ на целевите продукти, при което са успешно идентифицирани биксаротен и неговите производни, самостоятелно и в смес.

Новосинтезираните съединения са преминали първичен скрининг по отношение определяне на радикал свързващата и антиоксидантна активност по три метода: DPPH подход, ABTS метод и електрохимичен метод. Два от методите (DPPH и ABTS) определят изследваните вещества, като продукти не притежаващи радикал-свързваща активност. Електрохимичният метод, отчитащ цялостният антиоксидантен потенциал показва, че последният е най-висок при изходния бексаротен, а резултатите за производните му не се различават статистически значимо от него и са съизмерими с отчетеният резултат на сравнителното вещество Trolox.

Проведено е виртуално изследване за потенциална метаболитна активност на бексаротен и неговите производни с помощта на подходящи метаболитни модели. Получените резултати прогнозираят възможност за метаболизъм в черния дроб чрез образуване на метаболити, които биха могли да се свързват с протеини посредством образуване на шифови бази. За всяка структура са прогнозирани между 15 и 20

възможни метаболита, от които средно 3 биха могли да се свързват с протеини. Най-висок потенциал на метаболитна активност се отчита при производно V₂.

Изводите (5 на брой) са адекватни и коректно отразяват резултатите от проведените изследвания.

Заключение:

Трудът е написан на добро ниво, печатни и граматични грешки в текста почти няма. Наред с това съществуват някои терминологични неточности. Като цяло дисертационния труд засяга актуална от теоретична и практическа гледна точка тема. Поставените цели и задачи са изпълнени успешно, а докторантката е усвоила и използвала редица синтетични и аналитични методи, както и методи на прогностичната токсикология.

Във връзка с дисертацията са публикувани 3 научни статии в реферирани научни издания. В две от публикациите ас. Агова е водещ автор. Части от дисертационния труд са представени на 4 научни форума. Ас. Агова е участвала в изследователския колектив на 3 научни проекта, свързани с дисертационния труд. По отношение тези наукометрични показатели, дисертантката напълно покрива изискванията за присъждане на образователната и научна степен “Доктор”, залегнали в Правилника на МУ – Варна. Всичко това ми дава основание да оценя работата положително и да препоръчам на уважаемото научно жури да присъди образователната и научна степен “Доктор” на ас. маг. фарм. Надя Василева Агова.

София.

03.10.2019 г.

Подпис:



(доц. М. Георгиева, дф)