

СТАНОВИЩЕ

От доц. Светлана Фоткова Георгиева, д.ф.,

Ръководител на Катедра „Фармацевтична химия“ при Факултет по фармация, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, избрана за член на Научно жури със Заповед №Р-109-40/25.01.2021 г. на Ректора на МУ – Варна

Относно: Публична защита на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ по област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, 7.3. Фармация и специалност: „Фармацевтична химия“.

Тема на дисертационния труд: „Синтез и охарактеризиране на заместени производни на имидазола с потенциален биологичен ефект“ с автор Силвия Йорданова Атанасова-Стамова, докторант в редовна форма на обучение към Катедра „Фармацевтична химия“.

Научни ръководители на докторанта: доц. Светлана Фоткова Георгиева, д.ф. и доц. Мая Боянова Георгиева д.ф..

1. Актуалност на дисертационния труд

Инфекциозните агенти са причина за смъртта на милиони хора по света всяка година. Бактериалните, гъбичните и вирусните инфекции, водещи до усложнения, не могат да бъдат лекувани без приложение на антимикробен медикамент. В последните години се наблюдава световна криза на антимикробната резистентност. Във връзка с това се работи изключително активно по синтеза, охарактеризирането, изследването и изучаването на хетероциклените съединения. Метронидазол се явява подходящ обект за различни химични трансформации и синтез на модифицирани негови производни.

В този аспект, проучванията в настоящия дисертационен труд са посветени на един актуален научен проблем, какъвто е синтеза и охарактеризирането на заместени производни на имидазола с потенциален биологичен ефект. Разработен е двуетапен синтетичен метод за получаване на амиди производни на метронидазол, с помощта на който са синтезирани две нови производни - МТ2 и МТ3. Получените нови съединения са структурно охарактеризирани с помощта на ИЧ-спектроскопия, ¹H, ¹³C-ЯМР-анализ и UV-ViS спектроскопски анализ. Разработен е UV-ViS спектроскопски метод за предварителна оценка на хидролитичната стабилност на новосинтезираните амидни производни. Разработени и валидирани са изократичен HPLC и градиентен UHPLC

методи за идентифициране на метронидазол и неговите производни самостоятелно и в смеси. С помощта на теоретични подходи успешно са идентифицирани възможностите за метаболитно микробно активиране на метронидазол, неговите метаболити и производни, включително е определена и възможността за кожна метаболитна активация и получаване на дермални метаболити. Проведена е оценка на антиоксидантния потенциал на новополучените производни на метронидазол посредством два подхода – способност за електронен пренос – ABTS-тест, пренос на водороден атом - DPPH-тест. Опитно е установена микробната чувствителност на новите amidни производни спрямо клинични изолати и референтен щам.

Структура на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд съдържа 176 страници и е онагледен с 122 фигури и 28 таблици. Цитирани са 160 литературни източника, три на кирилица и 157 на латиница, от тях след 2010 г. - 75 бр. и след 2015 г. - 39 бр.. Дисертацията е структурирана подходящо, включваща следните раздели в добре балансирано съотношение: въведение - 3 страници, литературен обзор – 53 страници, цел и задачи - 2 страници, материали и методи - 17 страници, резултати и обсъждане – 73 страници, изводи – 2 страници, приноси – 1 страница, списък с публикациите към дисертационния труд – 1 страница и библиография – 14 страници.

2. Литературна и методологична обезпеченост

Литературният обзор съдържа задълбочен и информативен анализ на достъпната научна литература, свързана с обща характеристика на имидазол и имидазолови производни, амиди и метронидазол.

Разгледани са общата характеристика, механизма на действие, фармакокинетиката и механизма на резистентност при метронидазол. Подробно е анализирано състоянието на изследванията по отношение на методите на фармацевтичния синтез на метронидазол и негови производни, както и фармакологичните им ефекти.

Обзорът показва богатата информираност на докторанта по проблематиката, както и способността и да вниква в същността на разглежданите проблеми и умело да ги обобщава. Целта и задачите на дисертационния труд са формулирани ясно и конкретно, а последователността и решаването на задачите дава възможност за постигане на крайната цел: да бъдат синтезирани, структурно охарактеризирани и изследвани за антибактериална чувствителност, нови и не описани в литературата производни на метронидазол.

Представените в дисертационния труд резултати са получени и анализирани при умелото използване на съвременните инструментални аналитични методи. Методите са представени информативно и ясно в раздела „Материали и методи“.

3. Резултати и обсъждане, изводи и приноси

Получените резултати включват оригинално данни, представени в съответствие с поставените задачи. Разработен е двуетапен синтетичен метод за получаване на амиди производни на метронидазол, с помощта на който са синтезирани две нови производни - МТ2 и МТ3. Синтетичната схема е класическа, като е приложен успешно карбодиимидния метод за синтез на амиди. Кинетиката на процеса е проследена посредством прилагането на тънкослойна хроматография. За охарактеризиране на новополучените производни са използвани инструментални методи за качествен и количествен анализ – ЯМР, ИЧ, UV-Vis, HPLC.

Разработен е UV-Vis спектроскопски метод за предварителна оценка на хидролитичната стабилност на новосинтезираните амидни производни.

Разработени и валидирани са изократичен HPLC и градиентен UHPLC методи за идентифициране на метронидазол и неговите производни самостоятелно и в смеси. Методите са валидирани съгласно изискванията на ICH Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures. Установено е, че градиентният UHPLC/UV метод е по-подходящ за определяне на метронидазол и негови производни самостоятелно и в смеси.

С помощта на теоретични подходи успешно са идентифицирани възможностите за метаболитно микробно активиране на метронидазол, неговите метаболити и производни, включително е определена и възможността за кожна метаболитна активация и получаване на дермални метаболити. В резултат на проведения QSAR Toolbox анализ е установено, че новите амидни производни имат потенциал за кожна метаболитна активация за разлика от изходната структура, както и че изследваните съединения претърпяват метаболитна активация с потенциална възможност за образуване на 59 метаболита за МТ2 и 72 метаболита за МТ3.

Проведена е оценка на антиоксидантния потенциал на новополучените производни на метронидазол посредством два подхода – способност за електронен пренос – ABTS-тест, пренос на водороден атом - DPPH-тест.

Накрая, но не на последно място по важност е установена микробната чувствителност на новите амидни производни спрямо клинични изолати и референтен щам на *S. aureus* и *C. albicans*. Определена е минималната потискаща концентрация и минималната бактерицидна концентрация на МТ2 и МТ3 спрямо *B. fragilis* ATCC25285.

Установено е, че въвеждането на amidна група в структурата на метронидазоловите производни води до поява на по-силна антимикробна активност спрямо изследваните клинични изолати и референтен щам в сравнение с метронидазол.

Изводите са конкретни и отразяват точно получените резултати и тяхното значение.

Приносите са ясно формулирани и могат да бъдат приети без забележки.

4. Преценка на публикационната активност

Във връзка с дисертационния труд са представени и очертани три оригинални публикации в пълен текст в реферирани издания. На три от публикациите докторантът е първи автор. По мое мнение те отразяват съществения принос на докторанта в провеждането на научните изследвания, анализа на резултатите и в подготовката на научните публикации.

5. Автореферат

Съдържанието и качеството на предложения автореферат отговарят на съдържанието на дисертационния труд, спазени са изискванията и са отразени основните резултати, постигнати в дисертацията.

6. Заключение

Дисертационният труд засяга актуална тема с научно-приложен характер. От извършената немалка по обем изследователска работа се вижда, че докторанта е придобил задълбочени теоретични знания и професионални умения по специалността „Фармацевтична химия“ и може самостоятелно да се справи със зададен научен проблем.

Дисертационният труд съдържа оригинални научни и научно-приложни резултати и приноси, които представляват постижение в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на Медицински университет „проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

Поради гореизложеното давам **положителна оценка** и предлагам на почитаемото жури **да присъди образователна и научна степен „доктор“** по област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление: 7.3. Фармация и специалност „Фармацевтична химия“ **на Силвия Йорданова Атанасова-Стамова.**

08.03.2021 г.
Гр. Варна

С уважение:.....
(доц. Светлана Георгиева, д.ф.)