

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-109-295/25.09.2019 г. на Ректора на МУ – Варна.

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

Тема на дисертационния труд: „Получаване и охарактеризиране на бексаротенови производни с потенциална биологична активност“ с автор *Надя Василева Агова*, докторант на самостоятелна подготовка към Катедра „Фармацевтична химия“.

Научни ръководители на докторанта: доц. Светлана Фоткова Георгиева, д.ф. и проф. Александър Борисов Златков, д.ф..

Кратки биографични данни за докторанта:

Ас. Надя Василева Агова е родена през 1991 г. в гр. Петрич. През 2010 г. завършва гимназия „П. Яворов“ в гр. Петрич, а през 2015 г. се дипломира във Факултет по фармация на МУ-Варна със специалност „Фармация“, ОКС „Магистър“.

От месец март 2016 г. до сега работи в МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна като асистент по фармацевтична химия първоначално в Катедра „Фармацевтични науки и фармацевтичен мениджмънт“, където е зачислена за докторант със Заповед № Р-109-385/06.12.2016 г. на Ректора на МУ – Варна и след структурни промени във Факултета по фармация в Катедра „Фармацевтична химия“ на същата длъжност. Още с постъпването си на работа в катедрата тя е избрана единодушно за административен асистент в Катедрата по фармацевтична химия. През месец октомври 2016 г. започва работа в аптека „Медунифарм“ гр. Варна, където заема длъжността заместник управител и провежда обучение на студенти по фармация по време на преддипломен стаж. Редовен член е на Български фармацевтичен съюз (БФС) към Районна фармацевтична колегия - Варна.

Ас. Надя Агова придобива специалност „Анализ на лекарствени продукти“ през юни 2019 г. Има добро владение на английски език.

Структура и раздели на дисертационния труд:

Представеният ми за становище дисертационен труд е написан на **157 страници**.
Работата включва **27 таблици** и **70 фигури**.

Дисертационният труд е представен със следното разпределение по глави: въведение (2 стр.), литературен обзор (50 стр.), цел и задачи (1 стр.), експериментална част (материали и методи, 13 стр.), резултати и обсъждане (60 стр.), изводи, приноси, използвана литература (132 литературни източника), списък на публикации и участия по дисертационния труд, финансиране и списък с други публикации и участия на докторантката.

Структурата на дисертацията напълно отговаря на Процедурата за придобиване на ОНС „Доктор“ в Правилника за развитие на академичния състав на Медицински университет „проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна.

Тема: Темата на дисертационния труд е актуална, тъй като засяга търсенето на нови биологично-активни вещества с цел приложение в борбата със социално значими заболявания.

Литературен обзор: Литературният обзор е структуриран логически и дава пълна представа за класификацията на ретиноидите, механизма им на действие, приложението им в медицинската и фармацевтична практика. Подробно са проучени патентите за получаване на бексаротен и начините на синтез на бексаротен и негови структурни аналози. Обърнато е внимание върху метаболизма, взаимодействието с храни и токсико-фармакологичните аспекти на бексаротен.

Цел и задачи: Целта на дисертационния труд корелира напълно с литературния обзор. Дефинирани са **5 конкретни задачи**, решаването на които води към поставената цел.

Експериментална част:

Експерименталната част включва описание на получаването на 5 нови хидразонови производни на бексаротен. Проведен е процес на хидразинолиза. В резултат на този подход е получен продукт представляващ прекурсор за синтеза на съответните хидразонови производни на бексаротен, но той не е охарактеризиран вероятно поради микросинтезите, които извършва докторанта и необходимостта от получаването на достатъчен практичен добив за охарактеризиране на целевите продукти. Препоръчвам на докторанта в бъдещата си научно-изследователска работа да проведе задълбочен анализ именно на този междинен продукт от синтеза. Липсва информация относно методика за определяне на разтворимостта на бексаротеновите

производни, както и начина на определяне и стойностите на точката на топене на същите.

Производните са охарактеризирани чрез прилагането на съвременни инструментални методи, като Инфрачервена спектроскопия, ¹H-ЯМР-спектроскопия, Масспектрометрия. Разработен е HPLC метод за установяване на чистотата на новосинтезираните бексаротенови производни и е използван иновативен QSAR анализ за определяне на биологичният ефект и теоретична оценка на токсичността на бексаротен, бексаротенови метаболити и нови хидразид-хидразонови бексаротенови аналози. Определена е антиоксидантната активност чрез използването на DPPH-анализ, ABTS-катион радикал деколоризационен метод и електрохимичен метод. Видно е, че петте производни са преминали достатъчен за обема на дисертационния труд аналитичен скрининг. Получените резултати са добре онагледени и правилно интерпретирани. Докторанта е придобил знания и умения в създаването на методология на анализ, разчитане на получените експериментални данни и правилно формулиране на изводи.

На места в текста липсва адекватна номерация на фигурите и таблиците (напр. стр. 79, първи абзац). Препоръчвам докторанта да обръща по-голямо внимание при техническата подготовка на бъдещите си разработки.

Изводи: Формулирани са **5 извода**, които конкретно потвърждават резултатите представени в експерименталната част.

Публичност на резултатите:

Във връзка с дисертационния труд са публикувани **3 научни статии** в реферирани научни издания. В две от статиите ас. Надя Агова е водещ автор, а в една трети. Докторанта е реализирал **4 участия в национални международни форуми**, на които са представени резултатите от извършените проучвания.

Финансиране на научно-изследователската дейност:

Реализирани са **три докторантски научно-изследователски проекта** по тематиката на дисертацията, като два от тях са получили финансиране от Фонд „Наука“ на МУ –Варна и един от Конкурс „Научноизследователска и художественотворческа дейност“ при Университет "Проф. Д-р. Асен Златаров" – Бургас.

Препоръки за бъдеща научно-изследователска работа:

1. Да се приложат методи за пречистване на новите хидразонови производни на бексаротен.

2. Да се проведат детайлни изследвания относно наличието или отсъствието на антинеопластичното действие на новите хидразонови производни на бексаротен чрез изпитването им върху клетъчни култури.

3. Да се проведат изследвания относно наличие или отсъствие на хепатотоксичност, кардиотоксичност и да бъдат определени средната летална доза LD50, LD1 и LD99 (необходимата доза да се убие 1% или 99% от обектите в теста).

4. Резултатите да бъдат представени в реномирани и реферирани научни периодични издания с оглед увеличаване на общия импакт фактор на научно-изследователската работа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Дисертационният труд засяга актуална тема с научно-приложен характер. С методите на финия органичен синтез са получени напълно нови неописани до сега хидразонни производни на бексаротен с потенциален биологичен ефект. От извършената немалка по обем изследователска работа се вижда също, че докторанта е придобил задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност „Фармацевтична химия“ и може самостоятелно да се справи с зададен научен проблем.

От друга страна 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 всичко гореизложено, убедено давам своята положителна оценка на представения дисертационен труд, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „Доктор“ по област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление: 7.3. Фармация и научна специалност: „Фармацевтична химия“ на Надя Василева Агова, маг. фарм..

05.10. 2019 г.

гр. Варна

С уважение:

(доц. Светлана Георгиева, д.ф.)