

СТАНОВИЩЕ

от доц. Тамара Иванова Пайпанова дх, ИМБ-БАН

на дисертационен труд представен за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“

Автор: Силвия ГЕОРГИЕВА МИХАЙЛОВА, докторант в катедра „Химия“, Факултет „Фармация“, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна

Тема: „СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧНА ОЦЕНКА НА ПЕПТИДНИ КОНЮГАТИ SMAC-NT С КОМБИНИРАНО АНТИНЕОПЛАСТИЧНО И АНАЛГЕТИЧНО ДЕЙСТВИЕ“

Научни ръководители: доц. Тамара Пайпанова, дх и доц. Калоян Георгиев, дх

Актуалност на темата

Темата е актуална, като се има в предвид, че бързо нарастващия брой на пациентите с неопластични заболявания представлява световен здравен проблем. Лекарствената резистентност, трудното навлизане на химиотерапевтиците в клетките, тяхната биотрансформация и лекарствен клирънс създават редица проблеми при терапията на онокоболните. От друга страна за ефективното им лечение стои и проблемът свързан с болката на пациентите, което обосновава необходимостта от нов подход за лечението на болестта. В отговор на тези предизвикателства, разработването на стратегия за лекарствен дизайн и синтез на основата на пептидни миметици е особено актуална и благодатна изследователска дейност.

Обект на изследването е получаването на пептидни конюгати SMAC/NT с комбинирано антитуморно и аналгетично действие, състоящи се от по два фрагмента, всеки от които притежава специфична биологична активност.

Анализ на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 148 страници и структуриран в традиционна форма съгласно изискванията на ЗРАС и Правилника за прилагането му. Написан е на точен научен език и логично представя получените резултати и тяхната интерпретация. Илюстриран е богато и съдържа общо 40 фигури, 10 схеми, 17 таблици и 14 приложения. Въведението точно отразява същността на проучването. Литературният обзор е написан компетентно, умело представящ съвременното състояние на проблема и се чете с удоволствие. Цитирани са 177 литературни източника, което показват добра осведоменост на автора, умение да анализира и обобщава публикуваните данни.

От *Литературния обзор* логично произтичат **целите**, поставени при разработването на дисертационния труд и **задачите** за постигането им. Те са формулирани лаконично и ясно.

Много научни колективи си поставят за цел да осъществят синтеза на хибридни молекули, чрез комбинирането на две или повече структурни единици, в едно водещо съединение с възможност то да взаимодейства с две свързващи места на една и съща биологична мишена или да взаимодейства с две или повече различни биологични мишени. При това при всички случаи се търси подобрен фармакологичен профил, включително висока селективност, допълнително нестандартно действие, което би ги направило възможни кандидати за лекарствени средства.

Следвайки тази цел С. Михайлова моделира синтетични схеми за получаването на 3 нови SMAC аналози, по специално на AVPI фрагмента, **6** на неuropeптида NT(8-13) и **3** пептидни конюгата (AVPI/NT(8-13) в резултат на което са получени **12** нови, неописани в литературата пептидни миметици. Гореспоменатите съединения са охарактеризирани както от химична, така и от фармакологична гледна точка. Изследвана е аналгетична активност на новосинтезираните аналози на NT(8-13), като за един от тях е доказан централен механизъм на аналгетично действие. Проучена е тяхната хидролитична стабилност при физиологични условия. Получените от докторантката данни биха могли да послужат в последващи процеси за оптимизация и селекция на нови активни структури. Изследвана е също така цитотоксичната активност на нативния NT(8-13), спрямо туморната MCF-7 и не туморна 3T3 клетъчна линии. Доказан е пролиферативен ефект върху MCF-7 клетъчната линия.

Въз основа на проведените експерименти С. Михайлова определя онези промени и заместители, които повишават стабилността и подобряват цитотоксичния/аналгетичния ефект на нативните молекули. Резултатите от направените изследванията са представени прецизно в 10 таблици, 14 схеми и 5 фигури. А направените изводи показват, че поставената цел и задачи успешно са изпълнени.

Публикации

Част от изследванията са публикувани в една журнална статия 1 с импакт фактор и са представени на международни и национални научни форуми с 3 устни доклада и 3 постерни съобщения. С. Михалова представя и две обзорни статии отпечатани в пълен текст в специализирани фармацевтични списания.

Автореферат

Силвия Михайлова е представила автореферат, написан съгласно изискванията. Последният адекватно и достатъчно пълно отразява структурата, съдържанието, най-важните резултати и изводите от дисертацията.

Лични впечатления

Не мога да не отбележа в становището си и отличните впечатления, които остави у мен Силвия Михайлова по време на изработването на дисертационния ѝ труд. За кратко време тя навлезе професионално в тази специфична област както експериментално, така и теоретически и понастоящем е в състояние да осъществява самостоятелно, с творческо мислене, сериозни експериментални задачи. Докторантката извърши значителна по обем квалифицирана изследователска работа, прецизно изложи получените от нея резултати и ги обсъди задълбочено и компетентно. Тя усвои разнообразни експериментални методи и техники, а придобитият ѝ опит е подсилен със заслужено самочувствие на професионално изграден специалист, представил своите резултати на международни и национални форуми. Така е изпълнено едно от твърде важните условия за получаване на образователната и научна степен «Доктор» – научната общественост да е запозната с дейността на докторанта, за да може да изкаже своята оценка за нея.

В резултат на гореизложеното, считам че, дисертационният труд на Силвия Михайлова е с научна и практическа значимост и удовлетворява напълно изискванията на Закона за развитие на академичния състав на РБ, Правилника за неговото приложение и вътрешните критерии на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна за образователната и научна степен „Доктор“.

Всичко това ми дава основание да дам положителна оценка за качествата на дисертационния труд на **СИЛВИЯ ГЕОРГИЕВА МИХАЙЛОВА** за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“.

София, 25.11.2019 г.

доц. д-р Тамара Пайпанова