

СТАНОВИЩЕ

От: Доц. Галина Симеонова Радева, дб, Институт по молекулярна биология „Акад. Р. Цанев“, БАН

Относно: Дисертационен труд за придобиване на научната и образователна степен „Доктор“ на тема: „Синтез и биологична оценка на пептидни конюгати SMAC-NT с комбинирано антинеопластично и аналгетично действие“ от **Силвия Георгиева Михайлова**, докторант на самостоятелна подготовка в катедра „Химия“, Факултет „Фармация“, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна

Настоящото становище е изготвено в изпълнение на Заповед NoP-109-292/19.09.2019 г. от Ректора на Медицинския Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ гр. Варна, като член на Научното жури за процедура по защита на дисертация.

Представеният ми за становище дисертационен труд е посветен на синтез и охарактеризиране на пептидните конюгати, състоящи се от два компонента- втори митохондриален активатор на каспази и невротензини (SMAC-NT), всеки един със специфична биологична активност с цел получаване на нови пептиди с комбинирано антинеопластично и аналгетично действие. Проведените изследвания представляват интерес в търсене на нови пептидни миметици с биологична активност, които да заместят химиотерапевтиците поради редицата неблагоприятни ефекти от тяхното прилагане при терапия на раковите заболявания. Тази тема е особено актуална, имайки предвид стремглавото нарастване на броя и относителния дял на пациентите с онкологични заболявания според епидемиологичните анализи през последните години.

Обща характеристика на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 148 страници и е структуриран в традиционната форма, съгласно изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото прилагане и се състои от въведение, литературен обзор, цел и задачи, резултати и дискусия, изводи и приноси. Работата е илюстрирана с 40 фигури, 17 таблици, 10 схеми и 14 приложения. Литературната справка включва 177 литературни източници, което показва добрата осведоменост на докторантката по темата на дисертацията.

Целта и задачите са ясно формулирани и произтичащи от съдържанието и предложените във въведението и литературния обзор научни въпроси.

Главата „**Експериментална част**“ е разделена на методология и синтетични процедури, в нея подробно са описани използваните химически, аналитични и биологически методи за получаването и охарактеризирането на SMAC/NT конюгатите. Всички приложени методи позволяват правилната интерпретация на получените резултати. Извършените методически дейности показват, че докторантката е изпълнила и усвоила много добре и образователната част на докторантурата.

В глава „**Резултати и дискусия**“ са предствени последователно експерименталните данни по реда на поставените задачи. Те са подробно разписани и ясно структурирани.

Михайлова моделира синтетични схеми за получаването на нови аналози на тетра пептида AVPI (3) и на неврпептида NT (8-13) (6) и 3 пептидни конюгати (AVPI-NT (8-13) в резултат на което са получени 12 нови за науката пептидни миметици. Всички тези съединения са комплексно -химически и фармакологично охарактеризирани. На един от новосинтезираните невротензинови аналози Т3 е доказан централен механизъм за реализиране на аналгетичен ефект. Много интересни резултати са получени при изследване на хидролитичната стабилност на съединенията при физиологични условия. Също така новосинтезираните съединения са показали стабилност в условия на съхранение, което е необходимо условие при получаването на нови лекарствени средства. Тези данни могат да послужат за оптимизация и селекция на нови активни структури за приложение в клиничната практика. Новосинтезираните аналози са тествани за цитотоксично действие срещу две клетъчни линии-MCF-7 и 3T3 (туморна и не туморна), съответно и е показан пролиферативен потенциал върху туморната клетъчна линия.

Обсъждането на получените резултати дава възможност на докторантката да определи промените, вследствие на заместителите в молекулите на съединенията, които повишават стабилността и водят до подобряване на цитотоксичния и/ или аналгетичен ефект на изходните молекули.

Считам, че докторантката е направила обективна и адекватна оценка на резултатите от своите изследвания, като е формулирала изводи (10 на брой) и приноси (7 на брой), които приемам.

Публикации по темата на дисертацията и участия в научни форуми

Представени са 3 публикации по темата на дисертационния труд, в които Михайлова е водещ автор. Едната от публикациите е публикувана в *Bulgarian Chemical Communication* (ИФ: 0.238) , а другите две са обзорни статии, публикувани в *World Journal of pharmacy and pharmaceutical sciences* (SJIF (ИФ:7.421) и във Варненски медицински форум, МУ, Варна, съответно. Също така Михайлова е представила списък с 6 участия в международни и национални научни форуми и е декларирала участие в един научноизследователски проект.

Авторефератът е добре структуриран и изчерпателен, отразява в съкратен вид същността на дисертационния труд и неговите приноси.

Лични впечатления от докторантката

Познавам Силвия Михайлова от момента, в който започна специализация си в секция „Молекулен дизайн и биохимична фармакология“ в Института по молекулярна биология „Акад. Р. Цанев“ и мога да отбележа, че тя много бързо навлезе в тематиката и овладя експерименталните методи, както химически, така и биологически. Това ѝ помогна да натрупа различни по характер резултати, които успя самостоятелно и творчески да анализира. Също така Силвия Михайлова много добре се сработи в колектива, което е важно качество за изпълнение на съвместни научни разработки.

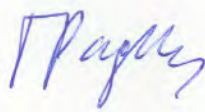
Заклучение: Резултатите от дисертационния труд на Силвия Михайлова имат безпорен фундаментален и научно-приложен характер за синтезата на нови хибридни

пептиди с комбинирано биологично действие за приложение във фармацията за лечение на ракови заболявания.

Като имам предвид качествата на разработения дисертационен труд и качествата на докторантката на високообразован и ерудиран изследовател, която успешно може да провежда самостоятелни изследвания и да тълкува получените резултати ми позволяват да дам положителна оценка и убедено да препоръчам на Научното жури присъждането на образователната и научна степен „доктор“ на **Силвия Георгиева Михайлова** по професионално направление 4. 2. Химически науки и научна специалност „Биорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“.

25.11.2019 г.

Гр.София

Изготвил становището: 
/доц. Г. Радева, дб/