

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Александър Борисов Златков, дфн,
преподавател в Катедра по фармацевтична химия, Фармацевтичен факултет,
Медицински Университет – София, определен за член на научно жури на
основание чл. 4, ал 1 и 2, ЗРАСРБ, Решение на Факултетния съвет на факултет
„Фармация” при МУ – Варна и заповед на Ректора № Р-109-40/25.01.2021 г.

Относно: дисертационен труд за придобиване на ОНС "доктор" в Област на
висшето образование 7. *Здравеопазване и спорт*, професионално направление:
7.3. *Фармация* и докторска програма: *Фармацевтична химия*

Тема: "Синтез и охарактеризиране на заместени производни на имидазола с
потенциален биологичен ефект"

Автор: ас. Силвия Йорданова Атанасова - Стамова, редовен докторант към
катедра Фармацевтична химия при Фармацевтичен факултет, МУ –
Варна.

Научни ръководители: доц. Светлана Георгиева, дф и доц. Мая Георгиева, дф.

I. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в
съответствие с Чл. 69 от Правилника за развитие на академичния състав в МУ –
Варна от 15.09.2020 г. и включва следните документи:

- ✓ Заявление до Ректора за разкриване на процедура по защита;
- ✓ Автобиография с подпис на докторанта;
- ✓ Копие на диплома за завършено висше образование
образователно-квалификационна степен ОКС „Магистър“ с приложението
към нея;
- ✓ Заповед за зачисляване;
- ✓ Протокол от проведен изпит за докторски минимум;
- ✓ Протокол от КС с положително решение за готовността за защита;
- ✓ Заповед за отчисляване с право на защита;
- ✓ Декларация за оригиналност;
- ✓ Списък с публикациите, свързани с темата на дисертационния труд (не
по-малко от 3 публикации) с подпис на докторанта;
- ✓ Копие на публикациите, свързани с темата на дисертационния труд
- ✓ Декларация за достоверност на представените документи

- ✓ Декларация за регистрация на профили в научни бази данни

Докторантката е приложила 3 (три) научни публикации, 4 (четири) участия в научни форуми и 2 (две) участия във проекти, финансирани от фонд „Наука” при МУ-Варна, всички свързани с темата на разработеният дисертационен труд.

Бележки и коментар по документите нямам.

Силвия Йорданова Атанасова - Стамова е родена на 25.06.1982 г. в гр. Варна. Завършва висшето си образование по специалност „фармация” с ОКС „магистър” през юни 2016 г. във факултет „Фармация” при МУ-Варна. През септември 2017 година дисертантката печели конконкурс за асистент по Фармацевтична химия в катедрата по Фармацевтична химия на факултет „Фармация” при МУ-Варна. Със Заповед № Р-109-467/29.12.2017 г. е зачислена като редовен докторант в област на Висшето образование „7. Здравеопазване и спорт”, професионално направление: „7.3. Фармация”, докторска програма: „Фармацевтична химия” към катедра Фармацевтична химия на факултет „Фармация” при МУ-Варна. Със Заповед № Р-109-40/25.01.2021 г. е отчислена с право на защита до една година.

II. Кратка характеристика на структурата на дисертацията

Представеният дисертационен труд е написан на 175 страници от които 2 страници въведение, 53 страници литературен преглед, 2 страница цели и задачи, 20 страници експериментална част, 74 страници резултати и обсъждане, 2 страници изводи, 1 страница приноси, 14 страници литература, както и 1 страница описание на използваните съкращения. Работата включва 28 таблици и 122 фигури.

III. Актуалност и дисертабилност на разработката

Темата на разработения от докторантката ас. С. Стамова дисертационен труд е актуална и дисертабилна, предвид ясно очертаната световна криза, свързана с антимикробната резистентност. Последната се изразява в нарастващата честота на инфекциозни заболявания, засягащи човешката популация, които не могат да бъдат лекувани с известните до момента антимикробни средства. В медицински план тази криза води до повишаване на честотата и тежестта на инфекциозните заболявания, а в икономически план – до сериозни разходи на обществените фондове на здравеопазването. От друга страна 5-нитроимидазоловите производни са едни от най-ефективните антимикробни агенти, отличаващи се с голямо разнообразие на терапевтични приложения, като освен за лечение на бактериални и протозойни инфекции,

включително туберкулоза, те се използват и като радиосенсибилизатори при различни карциноми. В този смисъл търсенето на нови производни с подобрени фармакокинетични свойства и редуцирани странични ефекти е напълно обосновано.

IV. Критичен анализ на дисертационния труд

Литературният обзор (общо 53 страници) е оформен на базата на 160 литературни източника, от които преобладаващата част (157 бр) на латиница. От цитираните литературни източници 75 (46%) са от последните 10 години и 39 (24%) от последните 5 години. Литературният обзор показва добрата осведоменост на докторантката по разработвания проблем, написан е стегнато и с разбиране, но същевременно е обстоен и отразява постигнатото в областта на поставените цел и задачи. Отделено е подобаващо внимание на химията на имидазоловите производни, химическата им стабилност и характерните им фармакологични ефекти.

Целта на дисертационния труд, коректно обусловена от направения литературен обзор, е поставена ясно и точно. За реализирането и са набелязани 8 конкретни **задачи**, формулирани точно и в логическа последователност.

Методика на изследването

В разделът **Експериментална част**, дисертантката е изложила подробно описание на използваните в настоящия научен труд методики. Начинът им на представяне показва, че дисертационният труд е разработен чрез подходящо и правилно подбрани методи, позволяващи постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд. Разработени и приложени са методично добре конструирани синтетични, аналитични и микробиологични методи, както и методи за обработка, анализ и валидиране на резултатите. Методологията не поражда съмнение и е предпоставка за получаването на дискутираните по нататък коректни резултати.

Характеристика и оценка на собствените изследвания и приносите

В частта „**Резултати и обсъждане**” Стамова детайлно описва получените експериментални резултати и паралелно с това представя критичното им обсъждане. В работата ясно се очертават четири дяла. Първият от тях е посветен на синтеза и охарактеризирането на структурите на новополучените от дисертантката съединения. За получаването им е подбран синтетичен подход за получаване на amidни производни на метронидазола с използване на DCC, изискващ меки реакционни условия и същевременно осигуряващ относително високи добиви на крайния продукт. Разгледан е механизмът на реакцията. Считаю, че работата би спечелила, ако беше направен и коментар относно протичането на страничен процес до N-ацилурея и възможностите за подтискането му. Интересен е и подборът на използваните аминни реагенти –

използвани са амини с доказана биологична активност. Този подход дава възможност от една страна за получаване на хибридни молекули с ефекти едновременно върху няколко таргета в биологичните системи, а от друга дава възможност за модифициране на фармакокинетичните свойства на получените нови молекули.

Структурното охарактеризиране на новополучените съединения е извършено коректно с използване на съвременни инструментални методи. Представена е детайлна интерпретация на FTIR спектрите, която изцяло потвърждава предложените структури. Същото се отнася за ^1H - и ^{13}C -ЯМР спектрите. Съгласен съм с направените изводи относно позицията на amidните протони в спектрите и тълкуванията на разликите в химичните отмествания, регистрирани за някои групи. Считаю обаче, че тези изводи е по-добре да бъдат подкрепени с теоретични изчисления, предвид ниските стойности на тези девиации. При ^{13}C -ЯМР спектрите броят на регистрираните сигнали и стойностите на химичните отмествания съответстват напълно на структурите на анализирания съединения. Заснетите UV-vis спектри доказват активността на съединенията в UV спектъра и наличието на абсорбционни максимуми, притежаващи аналитична стойност.

Това намира приложение в следващия дял от работата на дисертантката, който условно ще нарека „аналитичен”. В него са представени разработените от Стамова аналитични методи:

- UV-vis метод за предварителна оценка на стабилността на получените нови съединения;
- Изократичен RP-HPLC / UV метод за идентифициране и количествено определяне на метронидазол и производните му;
- Градиентен UHPLC / UV метод за идентифициране и количествено определяне на получените производни.

И трите метода са надлежно валидирани съгласно изискванията на ICH. Разработените методи са подходящи за качествен и количествен контрол на метронидазол и производните му, както самостоятелно така и в смес, както и за определяне на сродни вещества. Получените резултати определят UHPLC / UV методът като по-подходящ за анализ на смеси, тъй като осигурява по-добро разделяне на отделните аналити.

Третият дял от изследванията на дисертантката е посветен на теоретично изследване и оценка на потенциално метаболитно активиране на изследваните съединения в кожата и в присъствие на микроорганизми. За целта е използван инструментариума на математическото прогнозиране, комбинирано с използване на метаболитни симулатори. Чрез използване на споменатия подход, имплементиран в специализирания софтуер QSAR Toolbox са отчетени и обработени комбинации от структурни параметри и на базата на сравнение с

бази данни, съдържащи информация за метаболити са изведени резултати, показващи възможността изследваните съединения да могат да образуват между 24-26 и 59-72 метаболита за отделните съединения. Също така резултатите показват, че всички генерирани метаболити имат потенциал за свързване с ДНК. Най-вероятните механизми за това свързване са радикалови, чрез образуване на ROS и S_{NI}-атака след образуване на нитрониев йон.

В последният, четвърти, дял на разработките на дисертантката са отразени резултатите от проведените изследвания върху потенциалната антимикробна активност на новополучените съединения спрямо клинични изолати от урина, фецес, носен и раневи секрети, съдържащи *St. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* и *C. albicans*. Резултатите показват наличие на антимикробна активност, съизмерима с тази на метронидазола.

Изводите (9 на брой) са адекватни и коректно отразяват резултатите от проведените изследвания.

V. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Във връзка с дисертацията са публикувани 3 научни статии. Във всички публикации ас. Стамова е водещ автор. Части от дисертационния труд са представени на 2 национални 1 международен научни форуми (не е посочен вида на участието – постер или доклад). Ас. Стамова е участвала в изследователския колектив на 2 научни проекта финансирани от МУ-Варна, свързани с дисертационния труд. От направения критичен прочит на представената дисертация и свързаните с нея публикации личи, че формулираните приноси и получените резултати до голяма степен са лично дело на докторантката.

По отношение тези наукометрични показатели, дисертантката напълно покрива изискванията за присъждане на образователната и научна степен “Доктор”, залегнали в Правилника на МУ – Варна. Докторантката не представя справка за цитиране на представените научни публикации. Направената справка в Scopus показва липса на такива.

VI. Автореферат

Авторефератът (общ обем 76 страници) е направен според изискванията и отразява точно и в достатъчна степен съдържанието на дисертационния труд.

VII. Критични забележки и препоръки

Направените от мен критични забележки и препоръки в личен разговор с дисертантката в голямата си част са взети под внимание. Предвид получените резултати от изследванията за антибактериална активност препоръчвам

задълбочаване на бъдещите изследвания в тази насока и разширяване броя на новите съединения.

Към дисертантката имам следните въпроси:

1. При UV-vis метода за предварителна оценка на стабилността - Как е отчетено влиянието на метанола върху рН на сместа метанол/буфер и посочените стойности на рН за какво се отнасят – за рН на сместа или на буфера?
2. На какво се дължи по-доброто разделяне на анализите, наблюдавано при градиентния UHPLC / UV метод?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трудът е написан на добър научен език, печатни и граматични грешки в текста почти няма. 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 съвременни синтетични, аналитични и микробиологични методи.

Дисертационният труд съдържа научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в аналитичната практика и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Варна. Представените материали и дисертационни резултати съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Варна за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантката ас. Силвия Йорданова Атанасова - Стамова притежава необходимите теоретични знания и професионални умения и демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Предвид гореизложеното, давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор”** на ас. Силвия Йорданова Атанасова - Стамова в докторска програма по Фармацевтична химия.

София.

10 март 2021 г.

Рецензент:

(проф. Ал. Влатков, дфн)