

СТАНОВИЩЕ

от

доц. д-р Мая Боянова Георгиева, Фармацевтичен факултет, МУ – София, определена 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-109-203/05.05.2022 г.

за придобиване на образователна и научна степен „доктор” в област на висшето образование: 7. Здравеопазване и спорт: 7.3. Фармация; докторска програма: Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия).

от маг.-фарм. Момчил Константинов Ламбев, докторант в самостоятелна форма на обучение с тема на дисертационния труд: **"Нови RGD/полиамини – синтез и проучване за противотуморна активност"** с научни ръководители доц. Тамара Пайпанова, дх и проф. д-р Стефка Вълчева-Кузманова, дмн по докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)”, зачислен със заповед № Р-109-287/24.07.2017 г. със срок на обучение 3 години, считано от датата на зачисляване и заповед за удължаване на срока на обучение с една година № Р-109-266/21.07.2020 г. към катедра Фармакология и клинична фармакология и терапия, Факултет Медицина при МУ – Варна

Биографични данни:

Момчил Константинов Ламбев е роден на 19.06.1990 г. През 2014 г. завършва висшето си образование в специалност „фармация” с ОКС „магистър” във факултет „Фармация” при МУ-Варна. Със Заповед № Р-109-287/24.07.2017 г. е зачислен като докторант в самостоятелна форма на обучение към катедра Фармакология и клинична фармакология и терапия на факултет „Медицина” при МУ-Варна в област на Висшето образование „7. Здравеопазване и спорт”, професионално направление: „7.3. Фармация”, докторска програма: „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)” с научни ръководители доц. Тамара Пайпанова, дх и проф. д-р Стефка Вълчева-Кузманова, дмн. Междувременно през 2021 г. след успешно положен държавен изпит придобива специалност по Технология на лекарствата с биофармация. Със Заповед № Р-109-324/30.07.2022г. е отчислена с право на защита.

Структурата на дисертацията

Дисертационният труд е написан на 127 стандартни страници и включва следните основни елементи: Въведение, Литературен обзор, Цели и задачи, Материали и методи, Резултати и дискусия; Изводи, Научни приноси, Публикации и участия в научни форуми свързани с дисертационният труд, Библиография и Научни проекти, свързани с дисертационният труд. Работата съдържа 33 фигури и 6 таблици. Цитирани са 263 литературни източника повечето на английски език, от които 76 от последните 10 години и 37 от последните 5 години.

Актуалност и дисертабилност на разработката:

Представеният дисертационен труд обхваща изследвания в една интересна научна област свързана със участието в разработването на нови хибридни структури -

RGD\полиамини и последващ биологичен скрининг за потенциалната им цитотоксичност. Научните изследвания в разглежданата област биха могли да послужат за основа на бъдещи насочени синтези, като един от съвременните стратегически подходи и база за последваща оптимизация в разработването на нови противотуморни лекарства.

Целта на предоставеният ми за становище дисертационен труд е получаване на нови хибридни структури – RGD\полиамини и биологичен скрининг за потенциално цитотоксично действие. За постигането и са поставени 7 конкретни **задачи**, формулирани точно и в логическа последователност.

В хода на експериментите са синтезирани и охарактеризирани линейни пептидни миметици на RGD, както и техни конюгати с природни и синтетични полиамини. Изследваните пептиди, аминокиселинни аналози, техните производни и защитените диамини са синтезирани по два метода: в разтвор и чрез твърдофазен пептиден синтез върху полимерен носител. ВЕТХ методология е приложена за оценка на химическата чистота на получените аминокиселини и пептиди. Чистотата на небелтъчните аминокиселини и избрани олигомери е потвърдена с помощта на капилярна електрофореза. Структурите на синтезираните пептиди и пептидни аналози са потвърдени чрез структурен анализ базиран на електроспрей-йонизационна маспектрометрия (ESI-MS). Определена е молекулната маса на новополучените съединения, отговаряща на тяхната йонизирана (протонирана или депротонирана) форма, съобразно броя на свободните amino- и карбоксилни групи като съставна част от тяхната структура. Получените пептидни миметици са изследвани *in vitro* за проява на потенциален цитотоксичен ефект чрез скринингово токсикологично проучване върху панел от трансформирани клетъчни линии от различни тъкани, включващо MDA-MB-231, HerG2, MCF-7, PC-3, HT-29, A-549, MCF-10A и 3T3.

За оценка на клетъчната жизнеспособност и цитотоксичност, както и за скрининг на потенциални лекарства е приложен МТТ тест. Поведените *in vitro* цитотоксични изследвания показват, че активността на новосинтезираните пептиди е доза-зависима и клетъчно-специфична. Най-висок инхибиторен ефект от изследваните RGD и негови аналози върху шест човешки туморни клетъчни линии (MCF-7, MDA-MB-231, HT-29, HerG2, PC-3 и A-549), както и върху три нетуморогенни клетъчни линии (3T3, MCF-10A) показва пептидът AgpGD върху PC-3 клетките. Тестваните пептиди не показват значим ефект върху нетуморогенните MCF-10A клетки. При *in vitro* определяне на цитотоксичната активност на избрани конюгати на RGD и AgbGD с пропилендиамин, върху HerG2 и MDA-MB-231 клетъчни линии, новополучените молекули не проявяват антипролиферативни ефекти.

В допълнение за пълно описване на фармакокинетичните параметри на новополучените деривати, включващи определяне на възможността на новосинтезираните пептиди да достигат до мястото на действие, осигуряване на подходяща бионаличност, преминаване през клетъчните мембрани, протичане на процеса на биотрансформация и екскреция от човешкия организъм, е проведено *in silico* изследване на синтезираните пептиди, с помощта на софтуера Molinspiration

Cheminformatics®). Резултатите проведените определяния показват, че самостоятелното приложение на новополучените структури би изисквало парентерален път на въвеждане.

Така получените в настоящата дисертация резултати в основата си са с фундаментален характер. Научната им значимост се състои в обогатяване на съществуващите знания в областта на целенасочения синтез на биологично активни пептиди и установяване на връзката структура – действие/активност.

Авторефератът е изготвен на 69 страници в съответствие с установените изисквания и отразява най-значимите моменти от дисертационната работа. Същият правилно отразява основните приложения и научните приноси на дисертационния труд.

Дисертационният труд е съобразен с изискванията, заложи в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в МУ - Варна в частта му, засягаща условията за придобиване на образователната и научна степен „доктор” и същността му съответства на професионално направление 7.3. Фармация (Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)).


Резултатите от научните изследвания в научния труд на дисертанта са отразени в 5 научни публикации, едната от които в списание с IF. Части от дисертационния труд са представени на 4 национални и 2 международни научни форума. Представените работи логично отразяват получените от дисертанта резултати.

Заключение

Дисертационният труд е посветен на актуален проблем. Дисертационният труд по обем, цялостно оформяне и научни публикации във връзка с него отговаря на изискванията за придобиване на образователна и научна степен „доктор“. Наукометричните параметри са в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане и Правилника на МУ – Варна.

Това ми дава основание да дам **положителна оценка** на дисертационния труд на тема: „Нови RGD/полиамини – синтез и проучване за противотуморна активност“ и да препоръчам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждането на образователната и научна степен „доктор“ по професионално направление: 7.3. Фармация; докторска програма: Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия) на маг. фарм. **Момчил Константинов Ламбев**.

гр. София
29.06.2022 г.


.....
/доц. д-р. Мая Георгиева/