

СТАНОВИЩЕ

От Доц. Иванка Петкова Пенчева - Ел Тиби, дф
Медицински Университет - София, Фармацевтичен факултет,
катедра по Фармацевтична химия

Относно: Дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен “Доктор”

Автор на дисертационния труд: маг. фарм. Момчил Константинов Ламбев, докторант към Катедрата по Фармакология и клинична фармакология и терапия към Факултета по медицина на Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна.

Научни ръководители: доц. Тамара Пайпанова, дх и проф. д-р Стефка Вълчева-Кузманова, дмн

Основание: Заповед № Р-109-203/05.05.2022 г. на Ректора на Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна, проф. д-р Валентин Игнатов, дм

Професионално направление: 7.3 Фармация от област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“

Тема на дисертационния труд: „Нови RGD/полиамини – синтез и проучване за противотуморна активност“

Общи данни: маг. фарм. Момчил Константинов Ламбев е роден в гр. Нови пазар, където завършва средното си образование през 2009 г., а през 2014 г. - висше образование, специалност фармация към Медицински Университет - Варна, факултет „Фармация“. От 2015 г. и понастоящем е асистент към същия университет, а от януари 2021 г. след успешно положен ДИ има призната специалност по Технология на лекарствата с биофармация. Владее писмено и говоримо английски език (B1).

Документите във връзка с дисертационния труд са представени, съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и в съответствие с изискванията по процедурата за придобиване на ОНС „доктор“ в Медицински Университет - Варна.

В хода на разработването на дисертационния труд докторантът има 5 публикации в реферирани специализирани научни списания, от които 1 в списание с импакт фактор, 6 участия в научни форуми, участие в два научни проекта - към фонд „Наука“ на Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна и фонд „Научни изследвания“, МОН.

Актуалност на темата:

Борбата с рака е във фокуса на вниманието в световен аспект и една от най-важните теми, разисквани в Европейския съюз, чиято основна отговорност е подпомагане на здравеопазването в страните членки. Около 3 млн. души в общността са били диагностицирани с рак през 2020 г., а 1,27 млн. души са починали от онкологични заболявания. Това прави рака втората водеща причина за смъртност на хората в ЕС след сърдечно-съдовите заболявания. В тази връзка се инвестират средства в изследователски проекти и програми за обучение, приемат се промени в законодателства и се допълва мерките на страните членки за обмен на информация и добри практики.

Настоящите терапевтични подходи при онкологичните заболявания се характеризират с редица проблеми, свързани в най-голяма степен с нежелани лекарствени реакции при медикаментозно лечение. Като перспективна стратегия се очертава използването на пептиди и пептидни аналози, които директно да бъдат насочвани към туморните клетки без да се засягат нормалните такива. Разработването на нови лекарства на тази основа е иновативен подход, който в съчетание с по-добър достъп до здравни грижи би довел до удължаване на живота на пациентите с рак.

Дисертационният труд на ас. Ламбев е в това направление и съдържа синтез и проучване за противотуморна активност на линейни пептидни миметици на аргинил-глицил-аспарагиновата киселина (RGD), както и техни конюгати с природни и синтетични полиамини. Изследването е актуално, следва съвременните научни разработки в тази област и отговаря на нарастващите изисквания на обществото за разработване на нови лекарства за безопасно и ефективно лечение на туморните заболявания.

Структура на дисертацията:

Дисертационният труд е написан на 127 страници и съдържа 33 фигури и 6 таблици. Цитирани са 263 литературни източника. Основните включени раздели са: Литературен обзор, Цел и задачи, Материал и методи, Резултати и дискусия, Изводи, Научни приноси, Публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд, Библиография и Научни проекти, свързани с дисертационния труд.

Авторефератът е написан съгласно нормативните изисквания на общо 69 стр. и е правилно структуриран и онагледен,.

Литературният обзор прави задълбочен преглед и запознава читателя със значимостта на туморните заболявания и прицелните процеси за лечението им, видовете химиотерапия, използвани понастоящем, пептидите като противотуморни агенти, техните механизми на действие и методите за пептиден синтез. Докторантът е изтъкнал основните проблеми и предизвикателства при конвенционалната химиотерапия и е обосновал перспективите за намиране на нови лекарства с определени свойства. Представени са данни за пептидите с противотуморно действие с акцент върху механизмите им на действие. Особено внимание е отделено на пептида аргинил-глицил-аспарагинова киселина (RGD), който има важна роля в много биологични процеси. Установено е, че той е основен компонент при клетъчната адхезия и клетъчното разпознаване и може да бъде използван в туморната терапия чрез няколко

подхода – създаване на RGD пептиди или пептидомиметици, техни конюгати или чрез използване на наноносители или липозоми, по чиято повърхност са разположени RGD пептиди. Подчертани са предимствата на RGD пептидите пред химиотерапевтиците, използвани днес и в тази връзка е направен и подробен преглед и на методите за пептиден синтез. Литературният обзор завършва с обобщение, което подсказва и логично насочва към **Целта** на дисертационния труд, а именно - Получаване на нови хибридни структури – RGD\полиамини и биологичен скрининг за потенциално цитотоксично действие. .

Задачите произтичат от целта и ясно очертават и конкретизират предстоящите проучвания. Предвижда се получаване на защитени небелтъчни аминокиселини, модификанти за синтеза на RGD пептидни аналози, синтез на RGD пептидни аналози, синтез на аналози на биологични диамини, синтез на RGD\полиаминови конюгати, охарактеризиране на новосинтезираните пептидни аналози, прогнозиране на фармакологична или биологична активност след перорален прием на новосинтезираните съединения и *in vitro* изследване за потенциален цитотоксичен ефект на новосинтезираните пептидни аналози и RGD\полиаминови конюгати.

Собствените изследвания на докторант Момчил Ламбев са представени в разделите Материали и методи и Резултати и дискусия. В **Материали и методи** коректно, систематизирано и подробно са описани използваните методи и разработените условия. За изпълнение на задачите докторантът е използвал широк набор от методи – методи за синтез; методи за пречистване и оценка на новополучените съединения - ТСХ, колонна гел-течна хроматография, ВЕТХ, капилярна електрофореза; методи за структурен анализ – масспектрометрия; биологични методи. Използваните методи са адекватни на проведените проучвания и са описани прецизно. Спектралните и ВЕТХ методи при охарактеризирането на новите съединения се отличават с висока специфичност. При ТСХ метода също се постига специфичност поради използване при визуализирането на плаките на разтвор на нинхидрин. Препоръката ми към докторант Ламбев е да се направи допълнително валидиране на методите, за да могат да се използват и за идентичност и определяне на количествено съдържание, особено ВЕТХ метода за двата нови RGD аналога (AgpGD и AgbGD).

В **Резултати и дискусия** Момчил Ламбев представя резултатите и коментарите за направените изследвания. Докторантът е синтезирал 13 RGD пептидни аналози, 2 биогенни амина и 4 небелтъчни аминокиселини и техни производни. От пептидните аналози 10 са нови, неописани в литературата (2 аналога, модифицирани с аргининови миметици и 8 конюгати с биогенни амини). Момчил Ламбев е разработил нови синтетични схеми с повишен добив и чистота за получаване на референтните пептиди и два метода за синтеза на RGD конюгати и техните миметици с биогенни амини – в разтвори и върху полимерен носител. Новополучените съединения са изпитани за цитотоксично и антипролиферативно действие. Обемът на експерименталната част е значителен, използван е широк набор от методи и убедено считам, че в хода на изследванията, докторант Ламбев е усвоил теоретични познания и практически умения, което го оформя като специалист.

В същата глава авторът успешно дискутира резултатите от собственото проучване. Те са оригинални, с научен принос и са съпоставени с тези на други изследователи. Оценявам високо извеждането на замисимостта структура – биологично действие за новосинтезираните RGD аналози, както и извършените *in silico* изследвания за получаване на информация за фармакокинетичните параметри на новосинтезираните молекули, тъй като тези изследвания насочват към бъдещи надграждащи проучвания.

Проучванията на докторант Момчил Ламбев завършват с 8 обективно дефинирани **изводи**, съответстващи изцяло на извършените научни разработки и обобщаващи най-важното от тяхната същност. Изтъкнатите от докторанта **научни приноси** също са добре дефинирани и отговарят на реалната значимост на дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, считам, че представеният дисертационен труд на Момчил Константинов Ламбев е актуален, в хода на проучванията са използвани редица методи – синтетични, хроматографски, спектрални, определяне на цитотоксичност и антипролиферативно действие, статистически методи. Получените резултати представляват съществен научен принос в областта на синтеза на противотуморните пептиди и са крачка напред в голямата стратегия те да бъдат приложени в клиничната практика като лекарства.

Като структура, съдържание, обем и наукометрични показатели дисертационният труд напълно отговаря на критериите в ЗРАСРБ и Правилника на Медицински Университет - Варна за ОНС „доктор”. Гласувам “ЗА” и предлагам на уважаемите членовете на Научното жури да гласуват положително за придобиване на образователната и научна степен „доктор” на маг. фарм. Момчил Константинов Ламбев по научната специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия“.

27 юни 2022 г.
гр. София

Подпис: 
/доц. Ив. Пенчева - Ел Тиби, дф/