

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. Валентина Боянова Петкова-Димитрова, дфн

Катедра „ Организация и икономика на фармацията“

Фармацевтичен факултет, Медицински университет - София

Относно: Дисертационен труд за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ в област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.3. „Фармация“, научна специалност „Фармакология (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия)“ на Димана Димитрова Георгиева, докторант в самостоятелна форма на обучение към Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, факултет „Фармация“ в МУ-Варна.

Тема на дисертационния труд: „Синтезиране на пептидни молекули, аналози на лактоферицин, и изследване за антимикробно и противотуморно действие“

Научни ръководители: доц. Тамара Пайпанова, д.х.

проф. д-р Стефка Вълчева-Кузманова, д.м.н.

Със заповед № Р-109-235/11.04.2023 г. на Ректора на Медицински университет - Варна съм избрана за член на Научното жури, а на основание Протокол №1/18.04.2023 г. съм определена да изготвя рецензия по процедура за придобиване на ОНС „Доктор“ с кандидат маг.-фарм. Димана Димитрова Георгиева, докторант в самостоятелна форма на обучение към Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, факултет „Фармация“ в Медицински университет - Варна.

Данни за процедурата

Асистент Георгиева е зачислена като докторант в самостоятелна форма на обучение в докторска програма „Фармакология (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия)“ в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.3. „Фармация“, с тема на дисертационния труд „Синтезиране на пептидни молекули, аналози на лактоферицин, и изследване за антимикробно и противотуморно действие “ и научни ръководители - доц. Тамара Пайпанова, д.х. и проф. д-р Стефка Вълчева-Кузманова, д.м.н., съгласно Заповед № Р-109-177/16.04.2018 г. на Ректора на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна проф. д-р Красимир Иванов, д.м.н.

Асистент Димана Георгиева е положила успешно изпит за докторантски минимум. Магистър –Фармацевт Георгиева е отчислена с право на защита със Заповед № Р-109-233/ 01.06.2022 г. на Ректора на Медицински университет - Варна.

Представени са всички административни документи по процедурата, предвидени в ЗРАСРБ, Правилника за приложението му и Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна.

Кратки биографични данни

Асистент Георгиева придобива образователно-квалификационна степен „Магистър“ по Фармация през 2015 г. в Медицински университет - гр. Варна. През 2021 г. придобива специалност по лечебни растения и фитофармацевтични продукти в МУ-Варна.

Трудовият стаж на ас. Георгиева започва през 2008 г. като помощник фармацевт във фирма UMC, GNC, София.

От 2015 г. до момента е асистент в Медицински колеж, МУ-Варна. Тя има различни професионални и социални умения, включително комуникативност, способност за работа в екип, умения за организиране на обща работа и за разпределяне на функциите и задълженията.

Обща характеристика на дисертационният труд

Дисертационният труд съдържа 153 страници и е онагледен с 75 фигури и 21 таблици. Литературната справка включва 187 литературни източници, от които 6 на кирилица и 181 на латиница.

Експерименталната работа е извършена в Институт по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев” - БАН, секция: „Молекулен дизайн и биохимична фармакология”. Мас-спектралните анализи са проведени в Faculty of Science, University of Pecz, Hungary, Institute of Bioanalysis. Проучването за

хидролитична стабилност и антимикробен ефект са проведени в Медицински университет – гр. Варна.

Дисертационният труд е добре балансиран и включва: Литературен обзор (36 страници), Цел, Задачи, Материали и методи (54 страници), Резултати (33 страници), Изводи (2 страници).

Актуалност на темата

Бактериалните инфекции в своята същност представляват голяма заплаха за общественото здраве в световен мащаб. Благодарение на въвеждането на антибиотичната терапия за лечение на микробни инфекции и усложненията от тях този проблем е преодолян. Десетилетия по-късно, голяма част от антибиотиците се предписват без достатъчно показания, без направена антибиограма или не се прилагат съгласно предписанието, което има водещо значение за развитието на резистентни бактериални щамове. Всеки патогенен микроорганизъм може да развие резистентност към прилагания антибиотик, което води до необходимостта от търсенето на нови молекули за борба с микробната лекарствена резистентност.

Антимикробните пептиди (АМП) са обещаващ клас съединения за справяне с нарастващата антибиотична резистентност. Те представляват нова алтернатива в превенцията и контрола на мултирезистентни щамове. АМП са незаменима част от нашата (вродена и придобита) имунна система. Повечето от тях имат бактерицидно и фунгицидно действие, а в някои случаи е доказан и антивирусен и противотуморен ефект. Независимо от техния широк спектър на действие, повечето АМП показват ниска цитотоксичност срещу нормални клетки на бозайници. В предоставения ми за рецензиране труд е представен

синтезът, антимикробните и антипролиферативните ефекти на пептидните миметици на LfcinB(20-30) по отношение на грам-положителни и грам-отрицателни бактерии и на туморигенни и нетуморигенни човешки клетъчни линии.

Литературният обзор е целенасочен, обстоен и добре структуриран. Демонстрирани са способности за критична оценка, обобщаване, систематизиране и интерпретиране на научната литература.

Целта на дисертацията е ясно и точно дефинирана. Поставените 6 задачи са добре формулирани и отговарят на поставената цел.

Методологията е комплексна, описана подробно и съответства на поставените задачи. Подбрани са адекватни на целта изследователски методи: методи за синтез и пречистване на синтезираните пептиди; методи за оценяване на химична чистота; методи за потвърждаване на структурата; метод за определяне на хидролитична и химична стабилност; методи за оценка на биологична активност; синтез на защитени небелтъчни аминокиселини, необходими за пептидния синтез; твърдофазен пептиден синтез на LfcinB(20-25) пептидни аналози; пречистване на новосинтезираните олигопептидни аналози на LfcinB(20-25); HPLC-MS анализ на новосинтезираните олигопептидни аналози на LfcinB(20-25); определяне на хидролитичната и химична стабилност на новосинтезираните олигопептидни аналози на LfcinB(20-25); микробиологични методи; изпитване за цитотоксичен/антипролиферативен ефект.

Резултатите и тяхното обсъждане са същността на пета глава. Асистент Георгиева разделя резултатите от проучването си в няколко основни насоки:

1. Моделиране на пептидни аналози/миметици на LfcinB(20-30)
2. Синтез и анализ на пептидни аналози/миметици на LfcinB(20-30)
3. Определяне на хидролитична и химична стабилност на новосинтезираните олигопептидни аналози
4. Микробиологично изследване на потенциална антимикробна активност на нови лактоферицинови производни.
5. Изпитване за цитотоксичност, антипролиферативен и потивотуморен ефект на LfcinB аналози
6. Връзка структура-активност

Представянето на резултатите от проведените проучвания следва поставените задачи. Представената дискусия на резултатите показва задълбочено познаване на разглеждания проблем от докторанта и способността му за аналитично мислене.

Направените изводи са правилно формулирани. Те отговарят на поставените цел и задачи и следват логично резултатите.

Одобрявам приносите, които са с фундаментална насоченост, като основният научен принос се състои в разширяване на познанията в областта на разработването на биологично активни пептиди и установяване на взаимовръзката структура-биологична активност. 1/ Получени са 9 говежди лактоферицинови аналози на фрагмента RRWQWR (от които 8 новосинтезирани и неописани в литературата), при които са направени замени в N-края на молекулата с небелтъчни базични и ароматни АК; 2/ Изследвана е антибактериалната и антипролиферативната активност на общо 9 пептидни аналози. Направена е оценка на въведените модификации (АК замяна) на базата на взаимовръзката структура-биологичен ефект, и е определен потенциалът на пептидите да бъдат използвани като агенти за третиране на

бактериални и ракови клетки. Данните за хидролитичната стабилност на изследваните съединения са основа за последващи процеси на оптимизация и селекция на нови активни структури; 3/ Експериментално е доказано, че замяната на Arg21 с Lys и Trp22 с небелтъчни АК потенцира или запазва биологичният ефект на LfcinB(20-25) аналозите, докато замяната на Arg20 води до загубата на ефективността на молекулата; 4/ Идентифицирани са три съединения (LfcinB3, LfcinB5 и LfcinB6), като водещи последователности за бъдещо разработване на по-ефективни LfcinB(20-30)-миметици, които могат да послужат като основа за последваща оптимизация при разработването на биологично активни пептиди.

Изследователските резултати ще провокират последващи, надграждащи фундаментални проучвания в областта на лактоферициновите аналози, при разработване на нов клас по-активни и специфични лекарствени продукти.

Дисертационният труд е написан на добър език, прецизен по отношение на терминологията. Технически, дисертацията е оформена според изискванията, а библиографията е изчерпателна.

Авторефератът достоверно възпроизвежда съдържанието на дисертационния труд. Подготвен е в обем от 116 стандартни страници, които представят точно структурата и съдържанието, приносите и участията и публикациите по дисертационния труд. Във връзка с дисертационния труд докторантът е представил 4 публикации в списания Варненски медицински форум, Scientifica Medica, Acta Scientifica Naturalis.

Посочени са четири участия на научни форуми, от които един –международен.

В заключение дисертацията отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав на РБългария. Трудът е представен в завършен и добре оформен вид.

В дисертационния труд на асистент Димана Димитрова Георгиева е представен собствен опит от изследването на значим проблем на съвременното общество. Извършеният обстоен и последователен анализ дава възможности за разработване на иновативни подходи за оптимизиране лечението на бактериални инфекции и туморни заболявания. Намирам темата, разработена от докторантката, за изключително актуална и навременна. Съдържанието на дисертационния труд е правомерно и задълбочено разработено, добре онагледено и поднесено с добър професионален език.

Всичко това ми дава основание да оценя положително дисертационния труд „синтезиране на пептидни молекули, аналози на лактоферин, и изследване за антимикробно и противотуморно действие“ и да дам положителния си вот за присъждането на асистент Георгиева на научната и образователна степен „Доктор“ в област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.3. „Фармация“, по научна специалност : „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“.

31.05.2023 г.

Изготвил рецензията:

/Проф. Валентина Петкова-Димитрова, дфн/