

СТАНОВИЩЕ

от

Доц. Калина Гочева Андреевска, дф

Катедра „Физикохимия“,
Факултет по Химия и Фармация,
СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

Относно дисертационен труд на тема: „Синтезиране на пептидни молекули, аналози на лактоферицин, и изследване за антимикробно и противотуморно действие“ „, представен за публична защита пред научно жури за присъждане на образователна и научна степен "доктор" по професионално направление 7.3 Фармация, научна специалност „Фармакология (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия)“

Автор на дисертационния труд Димана Димитрова Георгиева, докторант в самостоятелна форма на обучение към Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, факултет „Фармация“ в МУ-Варна.

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

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

Темата на дисертацията е интересна, актуална и значима. Дисертационният труд съдържа 153 страници и е онагледен с 21 таблици и 75 фигури. Използваната литература включва 187 източници. Работата е конструирана последователно и логично. Включва въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати от собствени проучвания и анализи, обсъждане на резултатите, заключение, изводи, библиография.

През последните няколко десетилетия вниманието е насочено към разработването на лекарства, които не предизвикват резистентност към патогени. Антимикробните пептиди (AMPs) са получили специално внимание като евентуален алтернативен подход за борба с инфекции, причинени от антибиотично резистентни бактериални щамове. Представяват положително заредени амфипатични структури с голямо разнообразие и неголяма дължина на молекулата. Проявяват широк спектър на антимикробна активност спрямо грам-положителни и грам-отрицателни бактерии, вируси и паразити в широк диапазон от рН и температури. Въведени са като самостоятелна група биологично активни вещества в края на 70-те и началото на 80-те години на миналия век. Към днешно време групата наброява между 2500 и 6000 олигопептида с големина между 10 и 80 аминокиселинни остатъка, с предимно спирална структура. AMPs в природата представляват важна част от вродената имунна защита на животни и насекоми. Счита се, че дори заместват имунния отговор при по-низшите организми – пример за това са изолираните цекропини, дефензини и магенини. Използвайки нативната структура на вече

познати природни АМП, чрез химични методи, могат да се създадат техни миметици (аналози). Целта е постигане на по-висока бионаличност, стабилност, ефикасност и селективност, спрямо нативните структури.

Оригиналност и значимост на разработката: представен е синтеза, антимицробните 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. Използването на небелтъчни аминокиселини (АК) за изграждането на поредица от нови пептидни аналози на LfcinB(20-30) разширява концепцията за пептидомиметиците и е обещаващ подход при дизайна на потенциално по-ефективни антимицробни агенти.

Проведеният литературен обзор е представен в 36 страници. Демонстрира се компетентност, задълбоченост по проблема и уменията на дисертанта за работа с литературни източници.

Целта на разработката е дефинирана ясно и точно и отговаря на заглавието.

От обзора и целите произтичат и съответните **шест поставени задачи**.

Формулираните цел и задачи на дисертационния труд и тяхната реализация са позволили на Димана Димитрова Георгиева да развие отлично избраната тема.

Използваните в дисертационния труд методи са: 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.

Получените **резултати** са представени и добре онагледени, като напълно обхващат всички поставени задачи от дисертанта. Те са представени във няколко основни насоки: Моделиране на пептидни аналози/миметици на LfcinB(20-30); Синтез и анализ на пептидни аналози/миметици на LfcinB(20-30); Определяне на хидролитична и химична стабилност на новосинтезираните олигопептидни аналози; Микробиологично изследване на потенциална антимицробна активност на нови лактоферицинови производни.; Изпитване за цитотоксичност, антипролиферативен и потивотуморен ефект на LfcinB аналози; Връзка структура-активност.

В разделът обсъждане авторът успешно анализира резултатите от собственото проучване. В дисертацията са **систематизирани 5 изводи** в отговор на поставените задачи. Формулираните изводи и приноси съответстват на постигнатите резултати.

Представеният автореферат отговаря на изискванията и напълно отразява същината на дисертационния труд.

Споделям оригиналността и приносите за стойността на представения дисертационен труд, **Важен принос на дисертационния труд** е разширяване на познанията в областта на разработването на биологично активни пептиди и установяване на взаимовръзката структура-биологична активност. В настоящата дисертация са включени изследвания свързани с целенасочения ефективен твърдофазен синтез, определяне на хидролитична стабилност и биологичен ефект на нови пептидни аналози/миметици на **RRWQWR**.

Във връзка с дисертационния труд са **представени следните публикации**:4 публикации в списания Варненски медицински форум, Scientifica Medica, Acta Scientifica Naturalis. Посочени са и четири участия на научни форуми, от които един – международен.

Дисертационният труд показва, че докторантът притежава теоретични знания и професионални умения по научната специалност, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване. Поради гореизложеното, убедено давам своята *положителна оценка* за проведеното изследване, дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и *предлагам* на уважаемите членове на научното жури да оценят също положително дисертационния труд за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ на дисертанта Димана Димитрова Георгиева в професионално направление 7.3 Фармация, научна специалност „Фармакология (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия)“

3.06.2023г.

Изготвил становището:.....

София


/ доц.К.Андреевска, дф./