

СТАНОВИЩЕ

От

Проф. Калоян Добринов Георгиев, д. ф. н.

Ръководител на Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“,

Факултет по Фармация,

Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ - Варна

Член на научно жури въз основа на заповед Р-109-235/11.04.2023 г. на Ректора на Медицински университет–Варна и определен за изготвяне на становище съгласно протокол 1/18.04.2023 г.

ОТНОСНО: Публична защита на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, 7.3. Фармация и докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ на Ас. маг.-фарм. Димана Димитрова Георгиева с тема на дисертационния труд: *„Синтезиране на пептидни молекули, аналози на лактоферицин, и изследване на антимикробно и противотуморно действие“*. Научни ръководители на дисертанта са: проф. д-р Стефка Вълчева-Кузманова, дмн и доц. Тамара Пайпанова, дх.

Актуалност на дисертационния труд

Предвид съвременното епидемиологично значение на инфекциозните заболявания, в това число и бактериалните инфекции, както и нарастващия проблем с антибиотичната резистентност, настоящият дисертационен труд ни представя необходимостта от внедряване на един, не толкова нов, но с голяма надежда клас от антимикробни (антибактериални) пептиди, които да могат да се преборят с вече нарастналия брой от мултирезистентни щамове. Освен приложението им като антимикробни агенти, пептидите представляват интерес и в областта на онкологията, предвид множеството положителни

свойства, които притежават, като селективна противотуморна активност и добър профил на нежелани ефекти.

Дисертационният труд е свързан със синтез, анализ и изследване на новосинтезирани пептиди като антимикуробни и антитуморни агенти, и поради това смятам, че той е актуелен и има значителна научно-приложна насоченост.

Цел, задачи и използвани материали и методи

Целта на дисертационния труд е ясно дефинирана, а именно да се синтезират аналози на лактоферицин В (*LfcinB(20-30)*) и да се направи първоначален скрининг *in vitro* за антибактериална и противотуморна активност. Основните задачи, които дисертантът е поставил са шест, като те следват първоначално заложените цели. В материалите и методите са описани подробно използваната апаратура, реагенти, методите за синтез, пречистване и анализ на новосинтезираните аналози на лактоферицин В, а така също и методите за *in vitro* оценка на тяхната антибактериална и антипролиферативна активност.

От тази част на дисертационния труд може да се заключи, че дисертантът може добре да формулира научната цел и съответно да подбере необходимите материали и методи за да може да я изпълни. Приложението на множеството методики от областта на аналитичната химия и експерименталната фармакология показват усвоени умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания.

Резултати, изводи и приноси

Резултатите и изводите, представени в дисертационния труд отговарят на поставените задачи. Приносите са логично изведени. Множеството схеми, таблици и фигури допринасят за онагледяване на получените резултати. По-важните резултати и приноси биха могли да се обобщят както следва:

- Чрез твърдофазен пептиден синтез са получени осем новосинтезирани и неописани в литературата аналози на говеждия лактодерицин В с висок добив,

висока химическа чистота и коректна молекулна маса.

- Основните модификации в структурата на лактоферицин В са направени в първите три позиции:
 - В първа позиция Arg е заменен с неговият структурен непротеиногенен аналог Cav (LfcinB8), с протеиногенната аминокиселина Lys (LfcinB2), както и с D-аминокиселините – D-Trp(6F) (LfcinB7) и D-Agb (LfcinB9).
 - Във втора позиция замяна е направена на Arg с Lys (LfcinB3).
 - В трета позиция Trp е заменен с Phe (LfcinB4), Phe(4F) (LfcinB5) и D-Tyr(Et) (LfcinB6).
- Всички новосинтезирани пептидни аналози показват висока хидролитична и химична стабилност.
- Определена е антибактериалната, антимикотичната и противотуморната активност на новосинтезираните пептидни аналози, като по съществените резултати са следните:
 - Срещу *Staphylococcus aureus* - ATCC25923, антимикробна активност демонстрират четири хексапептидни аналога - LfcinB1, LfcinB3, LfcinB5 и LfcinB6.
 - Минимална фунгицидна концентрация демонстрира само LfcinB1 спрямо *Candida albicans* - ATCC10231 при концентрация от 96 µg/ml.
 - При проведеният NRU-анализ върху нетуморогенната клетъчна линия VALB/c 3T3 изследваните пептиди не проявяват цитотоксичен ефект, при концентрации по-малки от 1000 µM.
 - Тестваните хексапептиди не показват значим антипролиферативен ефект върху нетуморогенните клетки. Най-висок инхибиторен ефект демонстрира пептидът LfcinB3 ($690,32 \pm 39,28$) спрямо луминален аденокарцином на млечна жлеза тип А (MCF-7).
- Селектирани са три съединения (LfcinB3, LfcinB5 и LfcinB6), като водещи последователности за бъдещо разработване на по-ефективни LfcinB(20-30)-миметици.

Систематизираните от дисертанта изводи и приноси, както и представените бъдещи планове за оптимизиране разработването на биологично активни пептиди, показват придобитите компетентности и задълбоченият му интерес в дадената област.

Публикационна активност

Дисертантът е представил три публикации във връзка с дисертационния труд, с което се покриват изискванията за придобиване на ОНС „Доктор“. Освен това, част от резултатите са представени на четири научни форума, един от които е международен, и включени в два научни протекта.

Заключение

Дисертационният труд обхваща актуална тема и притежава необходимата теоретична и практическа стойност. Той напълно отговаря на Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), както на Правилника за неговото прилагане, така и ПРАС на МУ-Варна за придобиване на ОНС „Доктор“. Всичко това ми дава основание да дам **ПОЛОЖИТЕЛНА ОЦЕНКА** и да предложа на уважаемите членове на Научното жури да гласуват за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация и научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ на Ас. маг.-фарм. Димана Димитрова Георгиева.

Гр. Варна

09.06.2023 г.

.....
/Проф. Калоян Добринов Георгиев, дфн/