

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Петранка Петрова Петрова
катедра „Химия“
Югозападен университет „Неофит Рилски“ Благоевград
относно

дисертационен труд за присъждане на научна степен „ДОКТОР“
по област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информтика,
професионално направление: 4.2. Химически науки,
научна специалност: Органична химия
на Александра Иванова Тенчева
докторант към катедра „Химия“ Югозападен университет „Неофит Рилски“
Благоевград
по тема:
„Синтез на производни на мемантина с очаквано протективно действие срещу
болест на Алцхаймер“
с научен ръководител проф. д-р Иванка Станкова

Данни за докторанта

Александра Иванова Тенчева завършва висшето си образование в катедрата по Химия на Югозападен университет „Неофит Рилски“ – Благоевград с отлични академични резултати, демонстрирайки задълбочени знания и изразен интерес към научноизследователската дейност. Още по време на следването си се отличава с активност, аналитично мислене и способност за самостоятелна работа.

В хода на своята докторантура Александра Тенчева проявява висока научна ангажираност, самодисциплина и професионализъм. Работи целенасочено и последователно по темата на дисертационния си труд, като прилага разнообразни изследователски подходи.

Докторант Тенчева е автор на две публикации с висок IF и с висок квартил, съответно Q1 и Q2. И в двете публикации Александра Тенчева е първи автор. Резултатите от научната работа са представени на четири научни конференции. Докторант Тенчева взема участие в един научноизследователски проект с приложна насоченост.

Като асистент докторант Тенчева съчетава успешно научната си дейност с преподавателска работа, проявявайки ангажираност и добри комуникационни умения в обучението на студенти.

Данни за дисертационния труд

Материалите, представени на научното жури отговарят на изискванията за защита на докторска дисертация, посочени в ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и ВПРАСЮЗУ.

Дисертацията е в обем от 108 страници, съдържа 25 таблици, 8 схеми и 37 фигури. Библиографията включва 120 литературни източника.

Тематиката на изследванията на Александра Тенчева и нейния ръководител е насочена към синтез на биологично активни вещества с потенциално невропротективно действие. Научната работа на докторантката включва синтез на производни на мемантина, едно от лекарствените средства, използвани в клиничната практика срещу болестта на Алцхаймер, и определяне на биологичната активност на новосинтезираните аналози.

От литературния преглед, направен от докторант Тенчева, става ясно, че до момента не са синтезирани производни на мемантина с природни и неприродни аминокиселини и пептиди, като глицин, валин, аланин, β -аланин, 4-флуор-фенилаланин, фенилаланин, тирозин, глицил-глицин, тиазол и тиазолил-тиазол, както и с ноотропици, като кавинтон, пирацетам, модафинил и пикамилон.

Ето защо синтеза на тези нови аналози на мемантина и проучване на тяхната биологична активност представлява актуална задача с оглед усилията за потискане на невродегенеративните заболявания в началната им фаза.

В дисертацията си докторантката е направила задълбочен литературен обзор на базата на 60 научни източника, които са критично анализирани.

В раздела „Резултати и обсъждане“ са систематизирани проведените от докторантката и нейния ръководител изследвания, които са в съответствие с поставените цели и задачи. Предложени са нови експериментални подходи при синтез на съединения с потенциална активност срещу невродегенеративни заболявания. Структурата на новите съединения е охарактеризирана с рентгеноструктурен анализ и термичен анализ (DTA/TG/DTG). Извършени са проучвания на химичната стабилност и антиоксидантната активност на новите съединения. Изследвани са и физико-химични параметри, определящи способността на новите съединения да бъдат прилагани като лекарствени средства, като разтворимост, мембранна пропускливост, разпределение в среди с различна полярност. В резултат на изследванията са получени нови данни за влиянието на структурата на новосинтезираните аналози на мемантина върху биологичната им активност.

Следват *in vitro* изследвания за невропротективна активност, както и *in vivo* анализи за токсикологичен и неврофармакологичен профил. Проучена е също и антимикробната и антивирусната активност на новосинтезираните аналози.

Резултатите от изследванията показват, че:

- Новият мемантинов хибрид тирозинил-мемантин (Tyr-Mem) подобрява паметовите функции в степен, съизмерима с мемантина, като същевременно има по-ниска токсичност от мемантина.
- Новосинтезираните мемантинови хибриди с аминокиселини проявяват невропротективно действие срещу индуцирани от медни йони $A\beta$ токсичност, индуцирана от глутамат ексцитотоксичност, оксидативен стрес и хипоксия;
- Аналозите на мемантина, синтезирани от докторант Тенчева, показват висока стабилност в кисела и неутрална среда, което ги прави подходящи съединения за приложение като лекарствени средства;
- Повечето съединения проявяват ниска антиоксидантна активност, с изключение на аналозите глицил-глицил-мемантин (Gly-Gly-MEM), 4-флуор-фенилаланил-мемантин (H-(4-F)-Phe-Mem) и фенилаланил-мемантин (Phe-Mem).

Приноси на дисертационния труд

Основните приноси на дисертационния труд могат да се обобщят както следва:

- Синтезирани са 8 нови аналога на мемантина с неприродни и природни аминокиселини, 4 нови аналога на мемантин с ноотропици и 2 нови аналога на мемантин с тиазолови производни, общо 16 нови аналога на мемантин;
- Синтезирано е производно на мемантина - H-(4-F)-Phe-Mem, с изразено невропротективно действие *in vitro* и с проявен инхибиторен ефект срещу клинично значими, условно патогенни микроорганизми, съизмерим с този на антибиотиците тетрациклин и нистатин.

Заклучение

Въз основа на горепосочените данни и на база личните ми наблюдения считам, че представеният дисертационен труд напълно отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и ВПРАСЮЗУ. Докторант Александра Тенчева демонстрира задълбочени знания, умения за провеждане на самостоятелни научни изследвания и значим принос в областта на органичната химия.

На базата на изложеното, давам **положителна оценка** на дисертационния труд и **предлагам** на уважаемото научно жури да **присъди образователната и научна степен „Доктор“** на Александра Иванова Тенчева в професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност Органична химия.

8.06.2025 г.

Изготвил становището

/доц. д-р Петранка Петрова/

Регламент (ЕС) 2016/679 на Европейския парламент и на Съвета от 27 .04.2016 г.

OPINION

by Assoc. Prof. Dr. Petranka Petrova Petrova
Department of Chemistry
South-West University "Neofit Rilski", Blagoevgrad

regarding the

PhD dissertation for awarding the scientific degree "DOCTOR"
in the field of higher education: 4. Natural Sciences, Mathematics and Informatics,
Professional field: 4.2. Chemical Sciences,
Scientific specialty: Organic Chemistry

to Aleksandra Ivanova Tencheva,
PhD student at the Department of Chemistry,
South-West University "Neofit Rilski", Blagoevgrad

on the thesis:

"Synthesis of Memantine Derivatives with Expected Protective Action Against Alzheimer's Disease"

Academic supervisor: Prof. Dr. Ivanka Stankova

Information about the PhD student

Aleksandra Ivanova Tencheva completed her higher education at the Department of Chemistry of the South-West University "Neofit Rilski" – Blagoevgrad with excellent academic results, demonstrating profound knowledge and a strong interest in research activities. During her studies, she stood out for her initiative, analytical thinking, and ability to work independently.

Throughout her doctoral studies, Aleksandra Tencheva has shown high scientific engagement, self-discipline, and professionalism. She has worked purposefully and consistently on the topic of her dissertation, continuously expanding her knowledge and applying diverse research approaches.

PhD student Tencheva is the first author of two publications in high-impact factor journals, ranked in high quartiles Q1 and Q2, respectively. The results of her scientific work have also been presented at four scientific conferences. She participates in one research project with an applied focus.

As a teaching assistant, PhD student Tencheva successfully combines her research with teaching duties, demonstrating commitment, diligence, and strong communication skills in working with students.

Information about the dissertation

The materials submitted to the scientific jury meet the requirements for the defense of a PhD dissertation as stated in the Law for the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria, its implementing regulations, and the internal rules of the South-West University.

The dissertation consists of 108 pages and includes 25 tables, 8 schemes, and 37 figures. The bibliography contains 120 references.

The research topic undertaken by Aleksandra Tencheva and her advisor focuses on the synthesis of biologically active compounds with potential neuroprotective effects. The scientific work of the PhD student includes the synthesis of memantine derivatives—memantine being one of the medications used in clinical practice for the treatment of Alzheimer's disease—and the evaluation of the biological activity of the newly synthesized analogues.

From the literature review conducted by the PhD student, it becomes clear that until now, memantine derivatives with natural and non-natural amino acids and peptides such as glycine, valine, alanine, β -alanine, 4-fluorophenylalanine, phenylalanine, tyrosine, glycyl-glycine, thiazole, and thiazolyl-thiazole, as well as nootropics like cavinton, piracetam, modafinil, and picamilon, have not been synthesized. Therefore, the synthesis of these new analogues of memantine and the study of their biological activity represent a current and important task in the context of efforts to suppress neurodegenerative diseases in their early stages.

In her dissertation, the PhD student has conducted a thorough literature review based on 60 scientific sources, which have been critically analyzed.

The "Results and Discussion" section systematize the conducted by the PhD student and her advisor studies which align with the stated goals and objectives. New experimental approaches have been proposed for the synthesis of compounds with potential activity against neurodegenerative diseases. The structures of the new compounds have been characterized using X-ray structural analysis and thermal analysis (DTA/TG/DTG). Studies on the chemical stability and antioxidant activity of the new compounds have been carried out. Physico-chemical parameters important for drug applicability—such as solubility, membrane permeability, and distribution in media with different polarities—have also been investigated. As a result of the studies, new data were obtained on the influence of the structure of the newly synthesized memantine analogues on their biological activity.

The dissertation further includes *in vitro* studies for neuroprotective activity and *in vivo* analyses for toxicological and neuropharmacological profiling. Antimicrobial and antiviral activities of the newly synthesized analogues have also been studied.

Research findings

- The new memantine hybrid tyrosinyl-memantine (Tyr-Mem) improves memory functions to a degree comparable with memantine, while showing lower toxicity.
- The newly synthesized memantine hybrids with amino acids exhibit neuroprotective effects against copper-induced $A\beta$ toxicity, glutamate-induced excitotoxicity, oxidative stress, and hypoxia.
- The memantine analogues synthesized by PhD student Tencheva show high stability in acidic and neutral environments, making them suitable as potential drug candidates.
- Most compounds exhibit low antioxidant activity, except for the analogues glycyl-glycyl-memantine (Gly-Gly-Mem), 4-fluorophenylalanine-memantine (H-(4-F)-Phe-Mem), and phenylalanine-memantine (Phe-Mem).

Contributions of the dissertation

The main contributions of the dissertation can be summarized as follows:

- Eight new analogues of memantine with natural and non-natural amino acids, four new analogues with nootropics, and two new analogues with thiazole derivatives have been synthesized—a total of 16 new memantine analogues.
- A memantine derivative, H-(4-F)-Phe-Mem, has been synthesized, exhibiting marked in vitro neuroprotective activity and inhibitory effects against clinically significant opportunistic pathogens, comparable to the antibiotics tetracycline and nystatin.

Conclusion

Based on the aforementioned data and my personal observations, I believe that the presented dissertation fully meets the requirements of the Law for the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria, its regulations, and the internal rules of the South-West University. PhD student Aleksandra Tencheva demonstrates deep knowledge, the ability to conduct independent scientific research, and a significant contribution to the field of organic chemistry.

On this basis, I give a **positive assessment** of the dissertation and **recommend that the esteemed scientific jury award the educational and scientific degree "Doctor"** to Aleksandra Ivanova Tencheva in professional field 4.2. Chemical Sciences, scientific specialty Organic Chemistry.

8.06.2025 г

Prepared by:

/assoc. prof. dr. Petranka Petrova/

Регламент (ЕС) 2016/679 на Европейския парламент и на Съвета от 27 .04.2016 г.