

СТАНОВИЩЕ

от *проф. д-р инж. Емилия Димитрова Найденова* – кат. „Органична химия”
ХТМУ

ОТНОСНО: Дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „Доктор” от Кирил Николов Чучков по научна специалност 4.2 химически науки (Органична химия)

ТЕМА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД: **”Аналози на противовирусни препарати–синтез и биологична активност “**

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: доц. д-р Иванка Станкова

Откриването на нуклеозидния аналог на тимидина поставя началото на лечението с противовирусни лекарствени средства. Прилагат се значителен брой противовирусни препарати, като голяма част от тях се използват за лечение и превенция на заболявания причинени от херпесни и грипни вируси.

Понастоящем интересът към създаването на нови противовирусни средства непрекъснато нараства. Той се обуславя от ниската селективност, значителната токсичност и развитието на резистентност към утвърдените в клиничната практика препарати за лечението на вирусни заболявания.

Основна роля в създаването на такива препарати играят химията и биохимията на нуклеиновите киселини и техните предшественици. Всички изследвания свързани с механизма на действие и специфичността на ензимите, необходими за биосинтезата на нуклеиновите киселини са предпоставка за създаване на нови аналози на нуклеозидите, като ефективни противовирусни агенти.

Въз основа на казаното считам, че темата на дисертационния труд е дисертабилна, а изследванията свързани с целенасочен синтез на производни на противовирусни препарати и изследване на биологичното им действие са актуални, переспективни и с практическа насоченост.

Усилията към създаване на нови противовирусни средства с висока селективност и стабилност са от голямо значение и с потенциално приложение в медицината.

Дисертационния труд е изложен на 155 страници, включва 11 таблици, 22 схеми и 56 фигури. Цитирани са 122 литературни източници.

Резултатите са отразени в 7 научни публикации, като една от тях е в научно списание с висок импакт фактор, а 4 в поредицата сборници с редактор от Европейски пептидни симпозиуми. Има и една публикация в *Chemistry: Bulgarian Journal of Science Education* и една в материалите от 5-та международна научна конференция проведена в Благоевград. Освен тези публикации докторанта посочва още 3, които са извън темата на дисертацията. Върху тях са забелязани 19 цитата, което ни показва високото ниво и активната изследователска работа на Кирил Чучков. Отлично впечатление прави активното участие на докторанта в международни и национални научни форуми с доклади и постери. Той е участвал в разработването и изпълнението на 5 научно-изследователски проекти. Бил е 2 месеца на специализация по *проект на ДААД* в Университета в гр. Падерборн, Германия. Всичко това без съмнение е допринесло за обогатяване на неговите знания и развитието му като изследовател.

Литературният обзор на докторант Чучков е доста подробен. Той заема 50 стр. и в него детайлно са разгледани лекарствените препарати прилагани при лечение на Herpes simplex virus (тип I и тип II), като *Ацикловир* и негови аминокиселинни естера, *Ганцикловир*, *Пенцикловир*. Показани са техни аналози и механизма на действие. Разгледани са и противогрипни препарати като:

- *инхибитори на невраминидаза*, които са нов клас противогрипни терапевтици активни срещу двата типа грип А и В. Подробно са представени най-известните представители и техни производни.

-*инхибитори на мембранен белтъчен канал*. Амантадинът и римантадинът са двата основни химиотерапевтици, които блокират протонната активност на M2 йонния канал, който се намира на повърхността на вирусните частици и играе основна роля при заразяването на здравите клетки. Показано е, че потенциалът

на тези аминокиселини е ограничен поради проява на резистентност, която вирусите развиват срещу тях. Това определя търсенето на нови производни и предлекарства.

Въз основа на известното в литературата целта на дисертацията е формулирана ясно и точно, а задачите за реализирането ѝ са подбрани удачно. Извършена е много голяма по обем експериментална работа и докторантът е усвоил разнообразни методи и техники. Направените изводи от извършените изследвания са прекалено подробни, но коректно представят постигнатите резултати. Накратко, основните приноси на дисертационния труд според мен са в целенасочения синтез на производни на противовирусни препарати и изследване на биологичното им действие.

Синтезирани са нови, неописани в литературата аналози на най-широко използваните противовирусни препарати с неприродни аминокиселини, дипептиди и с три жлъчни киселини - холева, дезоксихолева и хенодезоксихолева киселини.

Синтезирани са нови аналози на амантадин и римантадин с пептидни миметици, съдържащи тиазолов и дитиазолов пръстен и с неприродни аминокиселини проявяващи различни биологични активности.

Модифицирана е амногрупата на адамантановите производни - амантадин и римантадин с гуанидино група.

Направен е опит за извеждане на зависимости "химичен строеж-биологична активност" при което е установено че:

- неприродните аминокиселини използвани, като заместители не оказват съществено влияние върху противовирусната активност на изследваните препарати.

- заместването с жлъчни киселини води до по-висока противовирусна активност спрямо *Epshtain Barr вирус*.

- гуанидиране на амногрупата на римантадин и амантадин води до много висока противовирусна активност.

Забележки, препоръки и въпроси- нямам

Авторефератът включва основните резултати от проведените изследвания и напълно отговаря на съдържанието на дисертацията , а темата напълно съответства на научната специалност.

Лични впечатления Познавам докторант Кирил Чучков и личните ми впечатления от него са отлични. През годините той се изгради като компетентен и самостоятелен изследовател.

Заклучение

В заключение считам, че представеният дисертационен труд напълно отговаря по обем, научно-приложни приноси и публикации в научната литература на изискванията за дисертационен труд и на Правилника на ЮЗУ "Неофит Рилски" за придобиване на научни степени. Въз основа на изложеното по-горе и като изхождам преди всичко от приносите на дисертационния труд и получените резултати, препоръчвам на членовете на Научното жури да гласуват за присъждане на образователната и научна степен "доктор" по научна специалност 4.2 химически науки (Органична химия) на Кирил Николов Чучков.

Дата: 14.08.2016

Член на Научното жури:

/Проф.д-р инж. Е.Найденова /