

РЕЦЕНЗИЯ

На дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „доктор”

Научна специалност: Органична химия

Автор на дисертационния труд: Бойка Стойкова

Тема на дисертационния труд: Нови производни на антимикробни агенти

Подготвил рецензията: доц. д-р Иванка Станкова, катедра “Химия”, ПМФ, ЮЗУ „Неофит Рилски”

Бойка Стойкова е завършила през 2005 г. Националната хуманитарна гимназия „Св. св. Кирил и Методи”, гр. Благоевград с хуманитарен профил „български език и литература“. През 2008 г. завършва специалност „Химия”, ОКС – бакалавър в ЮЗУ „Неофит Рилски”, а през 2010 г. ОКС „магистър”, специалност „Химия” специализация „Биологично активни вещества и лекарствени средства” в ЮЗУ „Неофит Рилски”. През месец февруари 2013 г. е зачислена като редовен докторант по Органична химия към катедра „Химия“, Природо-математически факултет към ЮЗУ „Неофит Рилски“. По време на изработване на докторската дисертация е била два пъти по програма Еразъм в Карловия Университет, Прага, Чехия – 02.-05. 2015 г. и 03.-05. 2016 г.

Дисертационният труд включва увод, цел и задачи, литературен обзор, резултати и дискусия, експериментална част, обобщение на резултатите, приноси и литература и е написан на 151 машинописни страници.

Представеният за рецензия дисертационен труд включва изследователски материал на актуална тема свързана с нарастване на инфекциозните заболявания, причинени от вируси, бактерии и други. Смъртността причинена от заразни заболявания (морбили, малария, туберкулоза, респираторни заболявания и други) в световен мащаб надхвърля 85 %, като най-висок е делът на респираторните заболявания причинени от грипни вируси. Тези патогени предизвикват епидемии и пандемии и са едни от най-изменчивите. Непрекъснато нарастващата резистентност не само към противогрипните, но и към антибактериални, и противогъбични средства е сериозна заплаха за общественото здраве и налага насърчаване на научно-изследователските дейности. Това са мотивите

докторантката да синтезира и изследва производни на противогрипните препарати – оселтамивир, римантадин и амантадин.

В литературният обзор обширно се разглеждат морфологията на грипния вирус, редица аналози на противогрипни лекарствени средства, както и съединения проявяващи антимикробна активност и причините за проява на резистентност.

В дисертацията са описани синтез на амиди на: *N*-метилян тирозин с бензилна защита в страничната верига с амантадин, римантадин и оселтамивир, а след ТФА-ацидолиза деблокираните продукти са свързани с липоева и (*E*)-3-(2'-тиенил)-пропенова киселина, свързване на *Woc-L-Cys(Bzl)*-ОН с римантадин и оселтамивир и последващо свързване с липоева киселина, свързване на 4-хидрокси-*L*-пролин с амантадин, римантадин и оселтамивир, на римантадин с аспарагинова и глутаминова киселина и по-нататъшните трансформации до получаване на дипептиди с *Woc-Phe(4-F)*-ОН, *Woc-Phe(3-F)*-ОН, *H-Trp(6-F)*-ОМе.

Синтезираните амиди не са показали активности при изследване на антирадикаловата активност чрез 1, 1-дифенил-2-пикрилхидразил (DPPH[•]) тест, при изследване на тирозиназната активност (% МТА) чрез Допахром – тест и при изследване на противогрипна активност *in vitro* спрямо грипен вирус щам A/Aichi/H3N2.

Другата група съединения са свързаните амантадин, римантадин и оселтамивир с липоева киселина и с хетероциклените съединения - (*E*)-3-(2'-тиенил)-пропенова киселина, 1,2,4-триазол-3-карбоксамиди и коджикова киселина. Съединенията не показват активности при изследване на антирадикаловата активност, на тирозиназната активност и при изследване на противогрипна активност *in vitro*. При изследване на антибактериална и антимикотична активност на коджилкарбаматът на римантадина се откроява като най-активен антибактериален и антимикотичен агент.

Синтезирани са производни на римантадин с адипинова киселина, диамиди на 1,6-диаминохексан с 1-адамтанкарбоксилна киселина и *Woc*-оселтамивир 1-карбоксилна киселина. Съединенията не проявяват тирозиназната активност, а *N,N'*-бис-адамантоиламидът на 1,6-диаминохексан проявява подчертана противогъбична активност (MIC 63 µg.ml⁻¹).

Получени са заместени канелени киселини - *o*-кумарова, *p*-кумарова, синапова и ферулова) с монофлуорирани аминокарбоксилни производни (HCl. *H-Trp(6-F)*-ОМе; HCl. *H-Phe(3-F)*-ОМе; HCl. *H-Trp(3-F)*-ОМе), а синапоил- и ферулоиламидите са свързани с

римантадин и оселтамивир. Халогенирани хидроксицанамоилови производни притежават изключителна способност да улавят органичния хидразилон радикал. Също така важно е да се отбележи, че модификациите на синапова и ферулова киселини водят до получаването на по-активни антиоксиданти от свободните фенолни киселини.

Синтезирани са по различни методи бромирани в двойната връзка на страничната верига *N*-цинамоиламинокиселинни амиди. При изследване на антимикробиалната активност *N*-(α,β -дибромо- β -фенилпропаноил)-валин метилов естер се откроява с най-висока активност.

Получени са холестерол с римантадин и оселтамивир, холестанон с римантадин, амантадин и оселтамивир, а *Z*-Glu(OH)-римантадин и *N*-адипоил римантадин са естерифицирани с холестерол. При изследване на противовирусната активност *in vitro* спрямо грипен вирус А/Н3N2 съединението на римантадина с 3-холестанона показва изразен противовирусен ефект (**SI** \approx 100).

Синтезираните съединения са спектрално охарактеризирани и подробно са обяснени.

Дисертацията е написана последователно и ясно като съдържа оригинални научни изследвания и резултати. Научните резултати имат определена стойност и са постигнати чрез подходящи методи и подходи. Много добро е впечатлението от прецизно проведения експеримент, от коректно описаните процедури. Вижда се, че са изпълнени и образователните задачи на докторантурата.

Научните резултати са публикувани в 8 публикации от тях 5 са с импакт фактор. Резултатите от публикациите са представени на 17 научни форума.

Нямам никакво съмнение в съществения принос на докторанта в изпълнението на поставените цели и задачи.

Авторефератът на дисертацията отразява в резюмиран вид съдържанието на дисертацията и е написан в съответствие с утвърдените правила.

Заклучение

В заключение считам, че представеният за защита дисертационен труд съответства на изискванията за присъждане на образователната и научна степен “доктор”. Извършената работа е внушителна по обем и разнообразна по характер, което дава

основание да се предположи, че докторантката е натрупала достатъчно опит и способности за провеждане на самостоятелна научна работа в областта на органичната химия.

Всичко казано по-горе ме мотивира да дам без колебание положителна оценка на дисертационния труд и да подкрепя присъждането на образователната и научна степен „доктор” на докторантката Бойка Стойкова.

Дата:
26.08.2017 г.

Председател на научното жури:
(доц. д-р И. Станкова)