

# 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 Бойка Миладинова Стойкова по научна специалност 4.2 химически науки (Органична химия)

ТЕМА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД: ” **Нови производни на антимикробни агенти**“

*Научен ръководител: гл. ас. д-р Мая Чочкова*

*Научен консултант: проф. дхн. Ценка Милкова*

Борбата с острите инфекциозните заболявания, причинени от вируси, бактерии, гъбички и др. е актуален проблем с голямо значение, както за здравето на хората така и от гледна точка на икономическите щети, които причинява, поради големия брой на заболелите. От всички инфекциозни заболявания най-голям е процента на респираторните заболявания. Според СЗО в групата на острите респираторни заболявания се обединяват всички вирусни инфекции на горните дихателни пътища и грипа. Те са силно заразни, протичащи под формата на по-малки или по-големи епидемични взривове. Всяка година 47 % от заболелите развиват усложнения - пневмония, миокардит, перикардит, възпаление на ушите и др.

За превенцията и лечението на грип се прилага ваксинопрофилактика и използване на противогрипни лекарства. Поради ежегодните изменения в антигенната характеристика на вируса, както и внезапната поява на нови щамове, често наличните ваксини са неефикасни спрямо циркулиращите вируси. До момента при лечение на грипното заболяване се използват три класа лекарствени средства насочени към различни етапи на вирусния жизнен цикъл в инфектираните клетки. Интересът към създаването на нови противовирусни средства непрекъснато нараства. Той се обуславя от високата изменчивост на грипните вируси и развиването на резистентност към клинично използваните противогрипни лекарствени средства и страничните ефекти, които проявяват. Същото се отнася и за антибактериалните, и противогъбични средства, което

води до насърчаване на научно-изследователските дейности и включването на все по-голям брой изследователски екипи.

Въз основа на казаното считам, че темата на дисертационния труд е дисертабилна, а изследванията свързани с химична трансформация на утвърдени противогрипни химиотерапевтици, като амантадин, римантадин и оселтамивир и изследване на биологичното им действие са актуални, перспективни и с практическа насоченост за потенциално приложение в медицината

Дисертационния труд е изложен на 139 страници, включва 15 таблици, 10 схеми и 51 фигури. Цитираните са литературни източници са подредени по азбучен ред без номерация. Прави впечатление, че на голяма част от фигурите няма подфигурен текст, както е прието. Същото е и при схемите.

Резултатите са отразени в 8 научни публикации, като три от тях са в научни списания с Импакт Фактор. Върху публикацията в *J. of Flour. Chem.*, **IF**<sub>(2013)</sub>: 1.81 са забелязани 6 цитата, което е много добър атестат за качеството на проведените изследвания. 4 работи са публикувани в сборници от международни научни форуми и една в *Chemistry: Bulgarian Journal of Science Education*, **SJR**<sub>(2015)</sub> = 0.190

Отлично впечатление прави активното участие на докторанта в международни и национални научни форуми с доклади и постери общо 17 на брой. Докторант Бойка Стойкова е участвала в разработването и изпълнението на 6 научно-изследователски проекти. Била е на 2 специализации по програмата Еразмус в Чехия. Участвала е в лятно училище в Словения.

Всичко това е съмнение е допринесло за обогатяване на нейните знания и развитието на докторант Стойкова, като изследовател.

Дисертацията е структурирана добре. Литературният обзор е достатъчно подробен. Той заема 29 стр. и в него детайлно са разгледани строежа на грипните вируси и противогрипната химиотерапия. Показани са трите класа лекарствени средства използвани при лечение на грип и са дадени техните структури. Засегнат е проблема с развиването на резистентност и са показани различни модификации и получаването на производни за възстановяване на противовирусната активност. Разгледани са и

производни, които проявяват антимикробна активност. Показани са възможностите за получаване на антимикробни агенти, свързани чрез полиаминен/дикарбоксилен линкер, съчетаването в една структура на агенти с противогрипно и противовъзпалително действие и други.

Въз основа на известното в литературата целта на дисертацията е формулирана ясно и точно, а задачите за реализирането ѝ са подбрани удачно.

Извършена е голяма по обем експериментална работа и докторант Бойка Стойкова е усвоил разнообразни методи и техники. Направените изводи от извършените изследвания коректно представят постигнатите резултати.

Накратко, основните приноси на дисертационния труд според мен са в синтезирането и пълното охарактеризиране със съвременни спектрални методи на **89** съединения, от които **73 нови** неописани в литературата и изследването на биологичното им действие.

- Синтезирани са нови, аналози на най-широко използваните противогрипни лекарствени средства (амантадин, римантадин и оселтамивир) с аминокиселинни производни; направени са и модификации с хетероциклен пръстен;
- Синтезирани и охарактеризирани са нови амиди на антимикробни агенти, съдържащи полиаминен/дикарбоксилен линкер, както и нови флуорирани производни на антимикробни агенти
- Разработени два „зелени“ метода за бромиране на амиди на канелена киселина с аминокиселинни производни чрез ултразвуково активиране и са синтезирани *пет* бромирани *N*-цинамоиламиди.
- Изследвана е биологичната активност на синтезираните съединения, като е -определена противовирусната активност *in vitro* на част от амидите на противогрипните агенти спрямо определен щам грипен вирус -определена е *in vitro* антибактериалната активност спрямо *Грам-положителни* и *Грам-отрицателни* бактериални щамове, както и противоъбичната активност на част от новосинтезираните производни, като е установено, че някои от веществата имат значителна активност и са перспективни за бъдещи изследвания.

- Изследвано е влиянието на част от новосинтезираните производни върху тирозиназа, изолирана от *Agaricus bisporus* и са направени съответните изводи.
- Изследвана е антирадикалова активност чрез 1,1-дифенил-2-пикрилхидразил (DPPH\*) тест и е установена висока радикалоулавяща активност на флуорирани N-хидроксицинамоиламиди, което ги прави потенциални антиоксиданти

**Забележки, препоръки и въпроси** - Намирам, че заглавието на дисертацията не е най-удачно избрано. То не показва цялата същност на работата. Според мен по-добре е съдържанието да бъде в началото, а не в края. Добре е фигурите да имат подфигурен текст както и схемите. Това би внесло по-голяма яснота и ще улесни читателите.

**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 Бойка Стойкова и личните ми впечатления от нея са отлични. През годините тя 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 Бойка Миладинова Стойкова

Дата: 25.08.2017

Член на Научното жури:

/Проф.д-р инж. Е.Найденова /