

## СТАНОВИЩЕ

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

**Научна специалност:** Органична химия

**Автор на дисертационния труд:** Радослав Людмилов Чайров

**Тема на дисертационния труд:** Синтез и анализ чрез HPLC на аналози на противовирусни препарати

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

Радослав Чайров е докторант в редовна форма на обучение в катедра “Химия”, Прородоматематически факултет, ЮЗУ “Неофит Рилски“. Изследователските качества, доброто познаване на разглежданата в дисертацията проблемна област са в основата на постигането на получените научни резултати, част от които биха могли да намерят и практическо приложение.

Представеният за рецензия дисертационен труд включва изследователски материал на актуална тема свързана с известни в практиката противогрипни препарати. Извесно е, че съществуват множество вируси, които мутират и се приспособяват към прилаганите срещу тях препарати. В следствие на вирусните мутации голяма част от успешно прилаганите медикаменти стават ниско ефективни или изцяло губят своя ефект. Това са мотивите докторантът да синтезира аминокиселинни производни на известни в практиката противовирусни препарати (римантадин и амантадин), да изследва биологичното им действие и химичната стабилност при различно рН.

От споменатото по-горе става ясно, че целта и задачите на дисертацията са безспорно в съвременна, актуална и перспективна област на медицинската химия.

По мое мнение, най-голям интерес представляват следните резултати:

■ Синтезиране на пет нови аналози на амантадин - с неприродната аминокиселина Phe(4-F)-ОН и с природните аминокиселините Tyr, Phe, Val и Ala и модифициране на аминокгрупата на амантадиновите производни с Tyr, Val и Ala с гуанидино група.

■ Синтезиране на девет нови аналози на римантадин - с неприродните аминокиселини D-Phe(4-F)-ОН и L-Phe(4-F)-ОН и природните аминокиселините - Phe, Val,

Leu, Ile, Gly, Ala и  $\beta$ -Ala и модифициране на аминокгрупата на римантадиновите производни с Tug, Ala и  $\beta$ -Ala с гуанидино група.

■ Изследване на противовирусна активност спрям грипен вирус щам A/H3N2, щам Hong Kong/68 *in vitro* на новите аналози на амантадин и римантадин, при което е установено, че най-висока активност показва производното с аминокиселината Gly, съчетана с ниска цитотоксичност. Неговата активност е около 3 пъти по-висока от тази на амантадина. Гуанидираните аналози са с ниска токсичност, но проявяват противогрипна активност по-ниска от тази на амантадина.

■ Изследване *in vivo* (плъхове и мишки) активността на тирозинил-амантадин, фенилаланил-(4-F)-амантадин срещу невродегеративни заболявания (анти-паркинсон) и е установено, че тирозинил-амантадинът не предизвика явни симптоми на интоксикация и притежава терапевтичен индекс около 20, при възприета за ED<sub>50</sub> за 320 mg/kg и проявява позитивен ефект при ригидност на мускулатурата, съпровождаща Паркинсоновата болест и улеснява процеса на хабитуация към непозната околна среда. Фенилаланил-(4-F)-амантадин и тирозинил-амантадин удължават значимо хексобарбиталния сън.

■ Изследване химичната стабилност на част от новите аналози на амантадин с L-Phe(4-F)-OH, Phe и Tug при pH=1 и pH=7.4., при което резултатите показват висока стабилност на новосинтезираните съединения - от 52 до 218 часа.

■ Установени са зависимости „химичен строеж – биологична активност“.

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 три статии – в *Proceedings of the 33rd European Peptide Symposium, Chemistry - Bulgarian Journal of Science Education, Bulgarian Chemical Communication*. И в трите статии докторанта е първи автор. Резултатите от дисертационната работа са докладвани в шест научни форуми – три в чужбина и три на български конференции с международно участие. 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 докторанта е натрупал достатъчно опит и способности за провеждане на самостоятелна научна работа в областта на медицинската 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 докторанта Радослав Чайров.

Дата:

13.10.2017 г.

Член на научното жури:

(доц. д-р И. Станкова)