

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Илиян Иванов Иванов

относно дисертационен труд на тема:

**„Синтез и изследване на пирол-съдържащи хидразони,
като принос в разработването на нови туберкулостатици”**

**за придобиване на образователната и научна степен „доктор”
по научна специалност „Фармацевтична химия”**

Автор на дисертационния труд: инж. Мая Боянова Георгиева

Научен ръководител: проф. дхн Атанас Бижев

Дисертационният труд на инж. Мая Георгиева е посветен на синтеза и изследване на биологичната активност на пиролсъдържащи хидразони като нови туберкулостатици. Той се явява продължение на започналите по-рано и успешно развивани от проф. Бижев и сътрудници изследвания. Темата на дисертационния труд е актуална и убедително аргументирана от автора на дисертацията. Независимо от постигнатите резултати в противотуберкулозната терапия, туберкулозата остава водещо инфекциозно заболяване в световен мащаб. Нуждата от търсенето на нови противотуберкулозни препарати е обоснована както от увеличаването на броя на резистентните щамове, така също и от неефикасността на достъпната към момента терапия.

Описаните в дисертацията изследванията са развити в две направления- синтез на нови пиролсъдържащи хидразони и изследване на получените съединения за туберкулостатична активност.

Основавайки се на опита на колектива и въз основа на направения литературен преглед е избрана подходяща синтетична схема за синтез на целевите пиролсъдържащи хидразони. Чрез адаптиране на познати синтетични методи са синтезирани **30 нови съединения**. В някои от случаите чрез прилагане на препаративна тънкослойна хроматография успешно са разделени, изолирани и характеризирани съответните изомери. Експериментите са проведени прецизно, в екологичносьобразни условия и в специално оборудване за микросинтез. Структурите на новосинтезираните съединения са определени еднозначно с данни от елементен анализ, ИЧ- и ^1H -ЯМР-спектрален анализ.

Проведените *in vitro* изследвания в Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility (TAACF) и SRI International- САЩ за противотуберкуозна активност открояват някои от структурите като перспективни, а един от новополучените пиролсъдържащ хидразон е предложен за последващи изпитания. Определена е острата интра-перитонеална и перорална токсичност на получените съединения. Установено е, че изследваните продукти са от 7 до 10 пъти по-слабо токсични от

съответната контрола. Проведените изпитания за стабилност при съхранение и при физиологични условия показват добра химическа и физическа стабилност. При определяне на хидролитичната стабилност е установено, че моделното съединение е стабилно в неутрална среда и търпи значителна степен на хидролиза в кисела и алкална среда. Прилагайки правилата на Липински е установено, че в основната си част новосинтезираните продукти отговарят на граничните условия за противотуберкулозни препарати, което ги прави подходящи за бъдещи оптимизации. Чрез сравнителен анализ на връзката структура-действие е установено, че оптимална туберкулостатична активност се наблюдава при ацилна верига съдържаща две CH_2 групи и заместител Cl атом на 4-то място в ароматната част.

Резултатите получени в дисертационния труд не будят съмнение. За това свидетелстват приведените експериментални данни и оригинални публикации. Безпорно в голямата си част получените експериментални резултати и тяхното обяснение са дело на докторанта. Съществени грешки и пропуски не се забелязват.

Дисертационният труд на инж. Георгиева е изграден върху 3 публикации – една в списание с импакт фактор и две в български списания. Материалите от дисертацията са докладвани на осем научни форума в страната и чужбина. Авторефератът правилно отразява съдържанието на труда и приносите направени в него.

Считам, че дисертационния труд на инж. Мая Георгиева притежава всички необходими качества, отговаря на изискванията за присъждане на научната степен «доктор» съгласно ЗРАСРБ и напълно покрива критериите залегнали в правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности на ХТМУ – София. В съответствие с гореизложеното и чл. 32 ал. 1 от ППЗРАСРБ предлагам **положителна оценка** на дисертационния труд.

22.06.2011 г.

Пловдив

Член на научното жури

доц. д-р Илиян Иванов