

СТАНОВИЩЕ

от доц. Александър Борисов Златков, дф,
преподавател в Катедра по фармацевтична химия, Фармацевтичен факултет,
Медицински Университет – София, избран за член на научно жури на основание чл.
4, ал 1 и 2, ЗРАСРБ, Решение на Факултетния съвет на факултета по химични
технологии при ХТМУ и писмо на Ректора № ИД-20-105/28.05.2011 г.

Относно: дисертационен труд за придобиване на ОНС "доктор" по научната
специалност фармацевтична химия

Тема: "Синтез и изследване на пирол-съдържащи хидразони като принос в
разработването на нови туберкулостатици"

Автор: инж. Мая Боянова Георгиева, магистър по биотехнология, редовен докторант
към катедра ОСГ, ХТМУ – София.

Научен ръководител: проф. Атанас Бижев, дфн.

Представеният дисертационен труд е написан на 148 страници от които 5 страници въведение и цел, 44 страници литературен преглед, 2 страници цели и задачи, 62 страници специална част, 3 страници изводи, 7 страници експериментална част, както и 6 страници спектрални приложения за изомерите. Отделно са представени Приложение I с ИЧ спектри и Приложение II с ^1H -ЯМР спектри. Работата включва 19 таблици, 38 схеми и 58 фигури.

Темата на разработения от докторантката инж. Мая Георгиева дисертационен труд е актуална и дисертабилна, предвид зачестилите случаи на различни форми на туберкулоза, включително предизвикани от мулти резистентни щамове *M. tuberculosis*, от една страна и ограничения брой лекарства с които тя се третира, от друга. Относително високата заболяемост и смъртност от туберкулоза е съществен международен социален и здравен проблем.

Целта на дисертационния труд, коректно обусловена от литературния обзор, е поставена ясно и точно, независимо от по-общото и звучене. За реализирането и са набелязани 5 конкретни **задачи**, формулирани точно и в логическа последователност.

В специалната част е описано получаването са общо 30 нови съединения – 2 хидразида и 28 техни хидразона, като са постигнати високи добиви (46-89%) за крайните продукти. Получените съединения са коректно охарактеризирани и структурата им е доказана с данни от ИЧ-и ЯМР-спектроскопия, ТСХ и елементен анализ за С, Н и N. Химичният процес е оптимизиран и реакционното време е установено чрез ТСХ.

Коректно са представени доказателства за разделянето на Z- и E-формите на хидразона с изатин, като регистрирането и разделянето на двете форми е реализирано методологически правилно.

Новосинтезираните съединения са преминали първичен скрининг по отношение действието си спрямо *M. tuberculosis*, проведен в две различни американски агенции. Направената оценка на острата токсичност при два пътя на въвеждане показва, че

изследваните съединения са до 10 пъти по-слабо токсични в сравнение с референтния Isoniazid.

Изводите са адекватни и отразяват напълно обема на извършената работа.

Накратко приносите на настоящия дисертационен труд се свеждат до:

1. Получени са 30 нови, неописани в литературата съединения с коректно доказана структура.

2. Новополучените съединения са подложени на токсикологичен и първичен фармакологичен скрининг за антитуберкуозна активност и е изчислен индекс на резорбция за изследваните съединения. Въз основа на проведените изследвания е определена група от перспективни за следващи тестове пиролови производни.

3. Разработена и приложена е TCX система за разделяне и изолиране геометрични изомери при един от изследваните продукти. Структурите на двата изомера са коректно охарактеризирани.

4. Приложен е бърз за реализиране спектрофотометричен метод за изследване на хидролитичната стабилност на един от хидразоните.

5. Въз основа на проведените QSAR изследвания са изведени уравнения, дефиниращи чрез набор от молекулни дескриптори вероятни фармакофорни модели, подходящи за използване при дизайн на следващи съединения от този клас. Изградено е класификационно дърво на решенията показващо 76% правилност на прогнозата.

Заклучение:

Трудът е написан стегнато, печатни и граматични грешки в текста почти няма. Наред с това съществуват някои терминологични неточности. Като цяло дисертационния труд засяга актуална от теоретична и практическа гледна точка тема. Поставените цели и задачи са изпълнени успешно, а докторантката е усвоила и използвала редица синтетични и аналитични методи.

Във връзка с дисертацията са публикувани 3 научни статии от които една в международно списание с импакт-фактор (Letters of Drug Design and Discovery – IF = 0,805) и две статии в български списания, като едното от тях – „Фармация” е с международна редакционна колегия и се реферира от Chemical Abstracts, Pharmaceutical Abstracts и други реферативни издания. Части от дисертационния труд са представени на 8 научни форума (1 доклад и 7 постерни участия), 7 от които в страната и едно участие в Германия. Една от постерните презентации на национално ниво е оценена с първа награда. По отношение тези наукометрични показатели, дисертантката напълно покрива изискванията за присъждане на образователната и научна степен “Доктор”, залегнали в Правилника на ХТМУ. Всичко това ми дава пълно основание да оценя работата положително и да препоръчам на уважаемото научно жури да присъди образователната и научна степен “Доктор” на инж. Мая Боянова Георгиева.

София.

21.06.2011 г.

Подпис:

(доц. Ал. Златков, дф)

