

СТАНОВИЩЕ

От доц. Стефка Николова Титева, дф,
Фармацевтичен факултет, МУ- Варна

Относно дисертационния труд на ас. Галина Георгиева Григорова

„СИНТЕЗ НА НОВИ БИОЛОГИЧНО АКТИВНИ СЪЕДИНЕНИЯ И ИЗПИТВАНЕ НА ТЕХНИТЕ СВОЙСТВА”,

представен за присъждане на образователна и научна степен „Доктор” по
научна специалност 02.11.11 „Технология на биологично активни
вещества(вкл. ензими, хормони, белтъци)”

Представеният дисертационен труд на Галина Георгиева Григорова разглежда един съвременен и актуален проблем свързан с изясняване на връзката между химичният строеж на съединенията и тяхното биологично действие и търсене на възможности за повишаване на ефективността и безопасността на активните вещества чрез повлияване на процесите на резорбция на клетъчно ниво.

Теоретичен и практически интерес в това отношение представлява използването на несдвоени електрони - спин белези, спин сонди и парамагнитни модели на биологичноактивни съединения най-често производни на свободни стабилни нитроксилни радикали.

Използването на свободни радикали в спин белязани комплекси на биологично активни вещества дава възможност да бъде изследвано взаимодействието им с клетки и клетъчни мембрани, а така също възможност за повлияване на селективността им към клетъчните мембрани, повишаване на тяхната биологична активност и понижаване на токсичността.

В тази връзка поставената цел на дисертационния труд - да се синтезира модифициран Рифамицин SV, получат, охарактеризират комплексни съединения на ТМРО (2,2,6,6-тетраметил-4-амино пиперидин – 1 - оксил), ТМАР(2,2,6,6-тетраметил-4 -амино пиперидин) и изследва тяхната антимикробна активност е много актуална, както в теоретично така и в практично отношение.

Задачите на дисертационния труд са конкретни и точно формулирани, но в голяма степен не съответстват на темата на дисертационния труд, която е многообхватна.

Литературният обзор е изчерпателен и отразява много добре съвременното равнище на поставените за разрешаване задачи.

За решаване на поставената цел и задачи докторантката използвала съвременни спектрални методи – инфрачервена спектроскопия, абсорбционна спектроскопия, електронен парамагнитен резонанс, мас спектроскопия , които

е усвоила и с голяма прецизност прилага в хода на провеждане на експериментални изследвания, което проличава от коректно представените резултати на 7 таблици, 21 фигури и тяхното обсъждане.

Основната цел на дисертационния труд докторантката решава успешно. За първи път са получени модифицирани рифамицини, охарактеризирани чрез ИЧ-ФТ, МС, ЯМР и ЕПР. Доказано е, че модификацията се извършва чрез азометинова връзка.

Подбраното активно вещество – рифамицин предоставя добри възможности да бъдат проведени сравнителни изследвания за антибактериална активност между получения спин белязан рифамицин, спин белязаните четвъртични амониеви соли и спин белязаните комплекси.

Рифамицинът и производните му - главно рифампин, рифабутин, рифапептин са група антибиотици синтезирани от бактерията *Amycolatopsis mediterranei*. Използват се в медицината като антибактериално средство срещу широк спектър от грам-отрицателни и грам-положителни микроорганизми за лечение на туберкулоза, проказа, кожни и др. заболявания. Антимикробното им действие се дължи на инхибиране на бактериална РНК полимераза (RNAP) чрез свързване в непосредствена близост до центъра RNAP активно предотварявайки синтеза на продуктите РНК. Чрез модифициране на рифамицин в спин белязан комплекс е възможно да бъде повлиян този механизъм и повиши пермеабилитета му през клетъчните мембрани.

Определени са подходящите условия за комплексообразуване между ТМРО с MoO_4^{2-} и W^{2+} - във воднокисела среда (pH ~2) и на рифамицин с Zn^{2+} , Cu^{2+} , V^{2+} , Fe^{3+} - във водно-алкохолни разтвори.

Способността на изследваните съединения да образуват комплекси с йони на тежки метали ги прави потенциално приложими в практиката като детоксиканти.

От проведените сравнителни изследвания на антибактериална активност на 12 съединения и комплекси и определените стойности на минимална им инхибираща концентрация (МИК), и растежните криви на *Escherichia coli* докторантката установява, че при спин белязаните четвъртични амониеви соли антибактериалната активност се повишава с увеличаване на дължината на въглеродородна им верига. Активността на комплексните съединения на ТМРО с изследваните йони на тежки метали е в зависимост от вида на йона. Най-висока антибактериална активност показва рифамицин (МИК=0,015) и комплекса на Zn^{2+} +ТМРО (МИК=0,062). Комплексите на рифамицина с Cu^{2+} и V^{2+} проявяват бактериостатичен ефект, а този с Zn^{2+} бактерициден ефект.

С най-ниска активност са комплексите на ТМРО с Ni, W, Mo (МИК е 1,0 mg/ml).

Изследванията на антибактериалното действие на съединенията *in vitro* срещу широк спектър грам-положителни и грам-отрицателни микроорганизми, включително и туберкулозни доказват, че спин белязания рифамицин е

приблизително 4 пъти по-активен срещу *Mycobacterium tuberculosis* в сравнение с рифамицина.

При изследване на противотуморното действие *in vitro* с разтвори на модифицирани съединения на рифамицин с клетъчни култури от МН хепатомни клетки от плъх, 293 Т- трансформирани човешки фибробласти, NBK- трансформирани човешки фибробласти и НТ 1080 – човешки фибросарком, е доказано, че потискането на клетъчното преживяване е до 85 %.

Ефективността на рифамицин и рифамицин + ТМРО оценена *in vivo* като средна летална доза при мишки доказва, че спин белязания рифамицин има по-ниска токсичност в сравнение с рифамицина.

Въз основа на проведените изследвания, анализи и изводи на получените резултати са обобщени и основните приноси на дисертацията, които приемам, че отразяват коректно научно-приложните постижения на докторантката.

Дисертационният труд е структуриран добре, съдържа 107 стр., в т.ч., 17 схеми, 7 таблици, 21 фигури, 94 литературни източници, от които 9 на кирилица и 85 на латиница. От цитираните литературни източници 31 са от последните 10 години и 22 от последните 5 години.

Резултатите, представени в дисертационния труд са оформени в четири научни статии публикувани в: *Pharmazie*, v.63(10) pp 61-66, (2008); *Management and education*, v.8(4) pp.135-138 (2012); *Годишник на Университет „Проф.д-р Асен Златаров”-Бургас*, т. XLI(2012); *Foundation and Applications, Systems Reserch Institute, Polish Academy of Sciences*, (2013) (*in press*). В три публикации докторантката е на първо място.

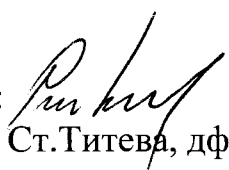
Част от резултатите са докладвани на две международни конференции: *Международна научна конференция ”Образование, наука, икономика и технологии Университет „Проф.д-р Асен Златаров”-Бургас, 4-5 септември, 2012*; *XXII Congress of chemists and Technologists of Macedonia, Ohrid, 5-9 September, 2012*. Докладите са публикувани с пълен текст в сборници.

Съществени забележки по представения дисертационен труд нямам. Убедена съм, че той е лично дело на докторантката.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Давам положителна оценка на дисертационния труд на тема: „**СИНТЕЗ НА НОВИ БИОЛОГИЧНО АКТИВНИ СЪЕДИНЕНИЯ И ИЗПИТВАНЕ НА ТЕХНИТЕ СВОЙСТВА**” и препоръчвам на научното жури да присъди на Галина Георгиева Григорова образователната и научна степен „Доктор” по научна специалност 02.11.11 „Технология на биологично активни вещества (вкл. ензими, хормони, белтъци)”, съгласно ЗРАСРБ.

30.08.2013 г.

С уважение: 
/доц. Ст.Титева, дф/