

## **РЕЦЕНЗИЯ**

от

**доц. Калоян Добринов Георгиев, д.ф.н.**

**Ръководител на катедра “Фармакология, токсикология и фармакотерапия”,**

**Факултет по Фармация,**

**Медицински университет “Проф. д-р Параскев Стоянов” - Варна**

**Член на научното жури въз основа на заповед Р - 109 - 203/05.05.2022 г. на Ректора на Медицински университет - Варна и определен за изготвяне на рецензия съгласно протокол 1/13.05.2022 г.**

ОТНОСНО: Публична защита на дисертационен труд на Момчил Константинов Ламбев за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, 7.3. Фармация, научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ с тема на дисертационния труд „Нови RGD\полиамини - синтез и проучване за противотуморна активност“. Научни ръководители на дисертанта са: доц. Тамара Иванова Пайпанова, д.х. и проф. Стефка Василева Вълчева-Кузманова, д.м.н.

### **Биографични данни на кандидата**

Момчил Константинов Ламбев е роден на 19.06.1990 г. Получава дипломата си за „магистър-фармацевт“ през 2014 г., като част от първия випуск на Факултет “Фармация” към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна. През 2015 година след проведен конкурс е назначен за асистент по „Технология на лекарствата с биофармация“ в Учебен сектор „Помощник-фармацевт“, в Медицински колеж - Варна.

Момчил Ламбев придобива специалност по Наредба 1/2015г. „Технология на лекарствата с биофармация“ през 2020 г. Има добро владение на английски език.

През 2017 г. със Заповед № Р-109-287/24.07.2017г. на Ректора на Медицински университет - Варна е зачислен като докторант в самостоятелна форма на обучение към катедрата по фармакология и клинична фармакология и терапия на Факултет „Медицина“ в Медицински университет - Варна в област на Висшето образование 7.

„Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.3. „Фармация“, по научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ с научни ръководители доц. Тамара Пайпанова, д.х. и проф. Стефка Вълчева-Кузманова, д.м.н.

През 2021г. със Заповед № Р-109-324/30.07.2021г. е отчислен с право на защита.

### **Структура на дисертационния труд**

Обемът на предоставеният ми дисертационен труд е 127 страници и включва следните раздели: Въведение, Литературен обзор, Цел и задачи, Материали и методи, Резултати и дискусия, Изводи, Научни приноси, Публикации и участия в научни форуми свързани с дисертационния труд, Библиография и Научни проекти, свързани с дисертационния труд. За онагледяване на научната разработка са включени 33 фигури, 4 схеми и 6 таблици. Използваните литературни източници са 263. По - голямата част от тях са публикувани в периода след 2000 г. Цитирана е и по-ранно излязла от печат научна литература, която отразява основите за развитие на разглежданите теми.

Нямам забележки относно структурата на дисертационния труд. Тя отговаря на изискванията за придобиване на образователно-научна степен „Доктор“ в Медицински университет – Варна.

### **Актуалност на дисертационния труд**

Темата на разработеният от Момчил Ламбев дисертационен труд е свързана с едно от основните научни направления в Медицински университет - Варна - Онкология. Пептидите представляват обещаващи противотуморни агенти, с по-малък брой странични ефекти, в сравнение с конвенционалната химиотерапия. Други техни предимства са естественият им произход и възможността за избирателно свързване с туморни клетки. Използването им за синтез на конюгати с полиамини, представлява обещаващ подход за получаване на молекули със синергичен ефект. По тази причина смятам, че темата на дисертационния труд е актуална и е с научно-приложна насоченост.

### **Цел и задачи**

Целта на дисертационния труд е ясна и точна, а именно да се получат нови хибридни структури – RGD\полиамини и да се проведе биологичен скрининг за

потенциалното им цитотоксично действие. Въз основа на поставената цел са формулирани и основните задачи на дисертационния труд. Те са представени в хронологичен ред, следвайки отделните етапи от работата при получаване и изследване на активността на новосинтезирани молекули и конюгати. Задачите могат да се обобщят по следния начин:

- да се получат защитени небелтъчни аминокиселини, които да бъдат използвани в по-нататъшния синтез;
- последователно синтезиране на RGD, негови аналози и аналози на биогенни диамини;
- получаване на конюгати на новополучените RGD и аналозите му, с полиамини;
- охарактеризиране на новосинтезираните пептидни аналози и прогнозиране на тяхната фармакологична и биологична активност след перорален прием;
- *in vitro* изследване на потенциалния цитотоксичен ефект на новополучените пептиди и техните конюгати с полиамини.

## **Материали и методи**

В този раздел подробно са представени използваните материали и методи, които позволяват изпълнението на поставените задачи. Дисертантът е усвоил основните методи за пептиден синтез. Запознат е с методи, използвани за охарактеризиране и оценка на продуктите получени в следствие на синтетичните процедури. Използвал е основен подход за оценка на *in vitro* цитотоксичността на новополучените молекули. Също така, при изследване на характеристиките на новосинтезираните пептидни молекули, дисертантът е използвал и *in silico* метод, който все по-широко се използва при създаването на нови лекарствени молекули.

Приложените методи показват, че е изпълнена една от основните задачи при изготвянето на дисертационен труд. А именно дисертантът да овладее нови методики и да успее да ги приложи по време на експерименталната работа по дисертационния си труд.

## **Резултати и дискусия**

Представените резултати отговарят на поставените задачи. Използвани са достатъчен брой фигури, схеми и таблици, с чиято помощ са представени синтетичните

процедури, за получаването на RGD, неговите аналози, както и техните конюгати с полиамини. С тях нагледно се представят основните процеси при пептидния синтез в разтвор и върху твърд носител (смола). Таблиците представят по синтезиран начин процентния добив на новите молекули и тяхната чистота.

По-важните резултати могат да се обобщят както следва:

- получени са подходящо защитени производни на канаванин, които са използвани в синтеза на аналози и конюгати на RGD;
- получени са защитени производни на 1,2 – етилендиамин и 1,3 – пропилендиамин, които са използвани за синтез на целевите конюгати с RGD;
- използвани са нови синтетични схеми, по които са получени необходимите референтни пептиди: RGD, R(NO<sub>2</sub>)GD, RGD-OMe и CavGD;
- чрез твърдофазен пептиден синтез са получени аналози на RGD, които са модифицирани в молекулата на аргинина. Новосинтезираните молекули са с висок добив и висока химическа чистота;
- с помощта на синтез в разтвор и върху полимерен носител са получени 8 нови неописани в литературата конюгати на RGD с биогенни диамини;
- проведено е *in vitro* изследване на цитотоксичната и антипролиферативна активност на пептидните аналози на RGD, както и на неговите конюгати с биогенните диамини;
- с помощта на *in silico* метод са определени молекулните дескриптори на новополучените аналози и конюгати;
- изследвана е зависимостта химична структура – биологично действие на новосинтезираните RGD аналози.

Дискусията е представена в един раздел, заедно с представените резултати. Липсва задълбочена дискусия относно резултатите получени при изследването на фармакологичната активност на новополучените аналози на RGD.

### **Изводи и научни приноси**

Изводите от дисертационния труд са 8 на брой. Научните приноси са 6. В рамките на тези раздели правилно са обобщени и съобщени получените от докторанта експериментални и теоретични резултати. В приносите се маркира фундаменталността и оригиналността на получените резултати от проведеното изследване.

## Наукометрия

Дисертантът е представил пет публикации, които са свързани с дисертационния труд. Една от тях е в списание с IF 0.238 (Bulgarian Chemical Communications).

Освен това ас. Ламбев посочва и участие в 6 научни форуми с национален и международен характер, където са представени част от получените резултати в процеса на разработване на дисертационния труд.

С цел изпълнение на поставените в дисертационния труд задачи докторантът взема участие в два научни проекта.

Момчил Ламбев покрива наукометричните изисквания за придобиване на образователно-научна степен „Доктор“.

## Заклучение

Представеният от Момчил Ламбев дисертационен труд обхваща актуална тема и отговаря на критериите на Закона за развитието на академичния състав в Република България, както и Правилника за неговото прилагане, така и правилника за развитието на академичния състав на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, за придобиване на образователно – научна степен „Доктор“.

По тази причина давам **ПОЛОЖИТЕЛНА ОЦЕНКА** и предлагам на членовете на уважаемото Научно жури да гласуват за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация и научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ на Момчил Константинов Ламбев.

гр. Варна

05.07.2022 г.

.....  
/доц. Калоян Добринов Георгиев, д.ф.н./