

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Милен Венциславов Димитров, дф

Медицински Университет – София, Фармацевтичен факултет

Външен член на НАУЧНО ЖУРИ, назначено съгласно Заповед № Р-109-203/05.05.2022г. на Ректора на Медицински Университет-Варна, в процедура за придобиване на ОНС „Доктор“ в Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Ив. Стоянов“- Варна, в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, по професионално направление 7.3. „Фармация“ и докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“,

На дисертационния труд на: ас. маг. фарм. Момчил Константинов Ламбев- докторант в самостоятелна подготовка на обучение в катедра „Фармакология и клинична фармакология и терапия “

На Тема: „Нови RGD/полиамини - синтез и проучване за противотуморна активност“

С научни ръководители: доц. Тамара Пайпанова, д.х. и проф. д-р Стефка Вълчева Кузманова, д.м.н.

ОБЩО ПРЕДСТАВЯНЕ НА ПОЛУЧЕНИТЕ МАТЕРИАЛИ

Представеният от ас. маг. фарм. Момчил Константинов Ламбев комплект материали е в съответствие с чл. 69 от Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна/21.03.2022. Дисертационният труд съдържа 127 страници, 6 таблици, 33 фигури. Цитирани са 263 литературни източника. Не съм открил пропуски в приложената от Момчил Ламбев документация по процедурата. Декларирам, че нямам общи научни трудове с докторанта.

КРАТКИ БИОГРАФИЧНИ ДАННИ И КАРИЕРНО РАЗВИТИЕ

Ас. маг. фарм. Момчил Константинов Ламбев завършва СОУ „Васил Левски“, гр. Нови Пазар през 2009 г. Придобива образователната и квалификационна степен „Магистър фармацевт“, във Фармацевтичен факултет на Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна през 2014г. Кариерното развитие на маг. фарм. Момчил Ламбев, като преподавател, започва през 2019 г. след спечелен конкурс за асистент по „Технология на лекарствата с биофармация" в Учебен сектор „Помощник-фармацевт", Медицински колеж към Медицински Университет-Варна, с преподавателска и научно-изследователска работа в област „Технология на лекарствените форми с биофармация“. През 2020 г. придобива специалност по „Технология на лекарствата и биофармация“. От представените документи става ясно,

че маг. фарм. Момчил Ламбев е отчислен с право на защита със Заповед Р-109-324/30.07.2021 г.

ОЦЕНКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Актуалност на тематиката

Темата на дисертационния труд е съвременна и в съзвучие с развиващите се приоритетни научни направления в МУ-Варна, а структурата на докторската работа-мултидисциплинарна, включваща елементи от биоорганична химия, фармацевтичен анализ, токсикология и статистически и „in silico“ методи. Дисертационния труд разглежда получаване на нови хибридни структури-RGD/полиамини, прогнозиране на фармакологична активност и ин витро скрининг за цитотоксичност на новосинтезираните пептидни аналози и RGD/полиаминови конюгати.

Структура на дисертационния труд

Обем и раздели

Дисертационният труд на маг. фарм. Момчил Ламбев е написан на 127 страници, и е онагледен с 33 фигури и 6 таблици. Дисертацията е структурирана в съответствие с възприетите български и европейски стандарти. Съдържа следните основни раздели: Въведение – 2 стр.; Литературен обзор – 38 стр.; Цели и задачи – 1 стр.; Материали и методи – 13 стр.; Резултати и дискусия – 37 стр.; Изводи – 2 стр.; Научни приноси – 1 стр.; Библиография – 18 стр. Библиографията обхваща 263 публикации. Приложени са и справки за публикациите, участията в научни форуми и научни проекти свързани с дисертационния труд.

Литературен обзор

Литературният обзор предлага задълбочен преглед за значимостта на раковите заболявания и възможностите за терапия. Разгледани са в резюме, механизмите за възникване на туморните заболявания, като са очертани и прицелните процеси за лечение на злокачествените неоплазми. Направен е кратък преглед на химиотерапията на раковите заболявания, като фокусът му е върху пептидите като терапевтични агенти и лекарствени носители. Специално внимание в обзора е отделено и на RGD пептидите и полиамините. Адекватно е разгледан пептидният синтез, като коректно са представени различни методи за неговото реализиране. Обзорът е изчерпателен и целенасочен, като са обхванати 263 литературни източника, които са актуални,

свързани с темата на дисертационния труд и точно отразяват моментното състояние на проблема, което показва и добрата теоретична подготовка на докторанта.

Цел и задачи

Целта на изследването е ясно и точно формулирана – получаване на нови хибридни структури-RGD/полиамини и биологичен скрининг за потенциално цитотоксично действие. Поставените задачи за нейното изпълнение, са конкретни, добре планирани и съответстват на поставената цел, което показва, че докторантът познава добре проблема.

Материали и методи

Усвоен и използван е голям набор от изследователски методи. Докторантът борави умело и прилага успешно различни, съвременни експериментални методи- синтез в разтвор и твърдофазен пептиден синтез върху полимерен носител, хроматография, капилярна електрофореза, електроспрей-йонизационна масспектрометрия (ESI-MS), биологични, ин витро методи за оценка на цитотоксичност и статистически и „in silico“ методи.

Резултати и дискусия

Получените резултати са описани, стегнато, ясно и добре онагледени с 16 фигури и 6 таблици, включени последователно в 7 подраздела. За моделиране на пептидни аналози/миметици на RGD докторанта използва, т. нар. „рационален лекарствен дизайн (RDD)““. Подробно и адекватно са разгледани етапите в подходите за получаване на пептидни миметици. При синтеза на аналози на RGD са използвани подходи на: включване в молекулата на пептида на небелтъчни аминокиселини; свързване на получени RGD аналози с биогенни диамини и получаване на аналози на RGD, модифицирани в N- или C-края. Някои аналози на полиамините индуцират катаболитните процеси, инхибират синтеза и намаляват количеството на естествените полиамини, което води до спиране на туморния растеж. Конюгирането на полиамини с RGD може да подобри доставянето на полиамини до туморните клетки. Създаването на нови RGD аналози, действащи, като тумор-насочващи пептиди и подобряването на цитотоксичната им активност, чрез конюгиране с други тумор-специфични молекули се явява съвременен и иновативно направление за приложение в онкологията. Получени са пептидни конюгати на RGD съдържащи небелтъчните киселини Cav, Agb и Agr с полиамини, които след пречистване чрез колонна гел-филтрационна хроматография и

лиофилизирани са охарактеризирани чрез RP-HPLC и CE. Оценени са цитотоксичността и антипролиферативен ефект на RGD и неговите новосинтезирани структурни аналози и конюгати с биогенни диамини, чрез ин витро тестове. Проведено е и "in silico" проучване на синтезираните пептиди, с цел прогнозиране на тяхното фармакокинетично поведение- възможност за достигане до мястото на действие, осигуряване на желаната бионаличност, транспорт през клетъчни мембрани, както и процесите на метаболизъм и екскреция.

Приятно впечатление прави умението на докторанта да анализира и интерпретира получените резултати и сложни зависимости, което ми дава основание да считам, че той е вече изграден изследовател.

Обсъждането на получените резултати в раздела „Резултати и дискусия“ е направено с разбиране, което показва отличната теоретична подготовка на докторанта, както и способността му да мисли аналитично и комплексно.

Изводи и научни приноси

Изводите /осем на брой/ и приносите / шест на брой / са адекватно формулирани и са логична агрегация от задълбочения анализ и интерпретиране на получените данни.

Оценка на приносите на дисертационния труд

Приносите на дисертационния труд, ясно формулирани и коректно представени, в основата си са с научно-фундаментален характер.

Най-съществените приноси на дисертационния труд са:

- ✓ Синтезирани са аналозите R(NO₂)GD и CavGD на нативния RGD пептид, при които Arg е заменен с небелтъчната аминокиселина канаванин по нови високоефективни схеми;
- ✓ За първи път са синтезирани RGD аналозите AgpGD и AgbGD чрез замяна на Arg с неговите нор-аргигинови миметици.
- ✓ Синтезиран е структурен аналог на RGD, при който Arg е заменен с Cav
- ✓ За първи път са синтезирани нови хибридни структури, които не са описани в литературата – RGD\полиаминови конюгати (RGDDAE, AgbGDDAE, AgpGDDAE, CavGDDAE, RGDDAP, AgbGDDAP, AgpGDDAP, CavGDDAP).
- ✓ За първи път са получени данни за значима антипролиферативна активност на новосинтезираните аналози на RGD – AgpGD и AgbGD и е проучен

антипролиферативния ефект на конюгати на RGD със синтетични биогенни диамини.

- ✓ Получените резултати за молекулните дескриптори на новополучени молекули, показващи ниска перорална бионаличност, могат да послужат за по-нататъшни проучвания с цел, потенциално разработване на подходяща лекарствена форма за перорален прием.

Публикации и участия в научни форуми свързани с дисертационния труд

Резултатите от дисертационния труд на маг. фарм. Момчил Ламбев са отразени в 2 пълнотекстови, реални статии на английски език, едната от които е в списание Bulgarian Chemical communications с IF 0.242 (2017), IF, без самоцитати 0.207 (2017), по JCR на Clarivate analytics и 3 статии на български език, общо 5 пълнотекстови публикации. Съобщава се и за 6 участия в научни форуми, 5 у нас и 1 в чужбина (Дъблин, Ирландия). Списъкът с публикациите и научната активност на докторанта е в съответствие с изискванията и отразяват приложението на методиките, както и на резултатите от собствените проучвания и доказва разпространението на научната информация, получена във връзка с него.

Автореферат

Авторефератът е написан съгласно изискванията на нормативната уредба, в стегнат вид, с адекватен обем и резюмира удачно съдържанието на дисертационния труд.

Проектно финансиране

Отлично впечатление прави фактът, че проучванията на основата на които е оформен дисертационният труд са получили финансова подкрепа от фонд „Научни изследвания“ на Министерство на образованието и науката и фонд „Наука“ на Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на тема: „Нови RGD/полиамини -синтез и проучване за противотуморна активност“, с автор ас. маг. фарм. Момчил Константинов Ламбев, е актуален, оригинален и покрива изискванията за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“. Дисертационният труд съдържа научно-фундаментални резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България

(ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в МУ - Варна.

Дисертационният труд показва, че докторанта ас. маг. фарм. Момчил Константинов Ламбев притежава теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Представеният дисертационен труд и приложените публикации потвърждават личният принос на докторанта и демонстрират отличните му познания по научната проблематика. Докторантът е усвоил и голям брой съвременни изследователски методи, което му позволява да представи убедително получените резултати, като умело ги анализира и интерпретира за да формулира съответните изводи и приноси.

Предвид гореизложеното, давам своята **ПОЛОЖИТЕЛНА ОЦЕНКА** за проведеното изследване, представено в рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **ПРЕДЛАГАМ** на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'Доктор' на асистент маг. фарм. Момчил Константинов Ламбев по научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“.

София,
04.07.2022

/........../
проф. Милен Димитров, дф