

СТАНОВИЩЕ

от доц. Диана Петрова Карчева-Бахчеванска, дф
Катедра по Фармакогнозия и фармацевтична химия,
Фармацевтичен факултет, Медицински университет - Пловдив

Относно: дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен
"Доктор"

професионално направление 7.3. Фармация,

докторска програма „Фармацевтична химия и фармацевтичен анализ“

Автор: Десислава Василева Маринова

Катедра: „Фармацевтична и приложна органична химия“

Тема: „Дизайн, синтез и биологична активност на бензо[b]имидазо[1,5-d]
[1,4]оксазепин-1,4(2*H*,5*H*)-диони. Нова хетероциклена система“

Научен ръководител: проф. Огнян Петров, дх, катедра „Фармацевтична и приложна органична химия“, Факултет по химия и фармация, Софийски Университет „Св. Климент Охридски“.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен/електронен носител е в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“, и включва всички необходими документи: 1. Заявление до ръководителя на първичното звено; 2 Копие от Заповед на Ректора за зачисляване в докторантура; 3. Копие от Заповед на Ректора за отчисляване с право на защита; 4. Автобиография; 5-6 Диплома за висше образование Бакалавър и Магистър с приложението; 7. Дисертационен труд; 8. Автореферат на български и английски език; 9. Удостоверение за положени изпити от индивидуалния план; 10. Справка за научните публикации по темата на дисертацията; 11. Справка за съответствие с националните минимални изисквания за ОНС доктор по група показатели Г, съгласно Таблици 1 и 2 от област 7. Здравеопазване и спорт в Приложение към чл. 1а, ал. 1, от Правилника за прилагане на ЗРАСБ; 12. Декларация за авторство; 13. Доклад за сходство от системата на СУ за плагиатство.

През 2012 г. Десислава Маринова придобива ОКС "Бакалавър" по специалност „Химия“ във Факултет по химия и фармация на СУ „Св. Климент Охридски“, след което продължава обучението си в магистърска програма „Медицинска химия“, която успешно завършва през 2014 г. От 2015 г. до момента, Десислава Маринова заема академична длъжност асистент по Фармацевтична химия към катедра „Фармацевтична и приложна органична химия“, Факултет по химия и фармация на СУ „Св. Климент

Охридски“. Със заповед № РД 20-1006/29.05.2024 г. (считано от 01.07.2024 г.) е зачислена като докторант на самостоятелна форма на подготовка, по професионално направление 7.3. Фармация, към същата катедра. Отчислена е предсрочно с право на защита със заповед № РД 20-539/04.03.2025 г. (считано от 07.02.2025 г.).

2. Актуалност на тематиката

Дисертационният труд насочва вниманието към актуална тема в областта на дизайн на нови биологично активни съединения с потенциална противотуморна активност. Доказаната биологична активност на хетероциклени съединения от семейството на бензоксазепините стои в основата на непрекъснатото търсене на нови техни аналози, каквито могат да се окажат новосинтезираните 1,5-бензоксазепини с анелиран имидазолонов пръстен. Допълнителното модифициране създава възможност за положително влияние върху очакваната биологична активност. Преобладаващият брой от цитираната литература е след 2010 г, което показва актуалността и интереса в тази област.

3. Познаване на проблема

Литературният обзор обхваща всички аспекти на разглеждания проблем.

Основната цел на дисертационния труд е получаване, структурно охарактеризиране и изследване на биологичната активност на нова хетероциклена система, съдържаща 1,5-бензоксазепинов скелет с анелиран имидазолонов пръстен. Като второ направление в дисертационния труд се откроява синтеза, охарактеризирането и изследване на биологичната активност на нов клас хидроксамови киселини. За изпълнението на поставените цели коректно са формулирани четири научни задачи.

Докторантът предлага вероятен механизъм на пръстенната трансформация на *N*-ацетонилни производни на 2(3*H*)-бензокса(тия)золони, както и на алдолната кондензация с участие на триметилсилил хлорид, водеща до получаването на бензилиденовите производни. Посочени са два подхода за синтез на хидроксамови киселини, като дълговерижните киселини са получени по смесено-анхидридният метод, изхождайки от съответните карбоксилни киселини. Проведен е първоначален скрининг за определяне на цитотоксичната активност на серията новосинтезирани съединения. За получаването на късоверижните хидроксамови киселини е предпочетен друг синтетичен подход - превръщането на етиловите естери на карбоксилни киселини директно в техните хидроксамови аналози с помощта на разтвор хидроксиламин. Така получените нови хидроксамови киселини са подложени на тестове за определяне на растеж-регулираща активност, което е интересно допълнение с определена практическа насоченост.

4. Характеристика на дисертационния труд и приносите

Така представеният дисертационен труд от Десислава Маринова напълно отговаря на изискванията на СУ „Св. Климент Охридски“ за придобиване на ОНС „Доктор“.

Дисертационният труд е оформен в 150 страници и съдържа необходимите основни раздели (Заглавна страница и благодарности – 2 стр., Съдържание – 4 стр., Из-

ползвани съкращения – 1 стр., Въведение – 2 стр., Литературен обзор – 41 стр., Резултати и обсъждане – 42 стр., Експериментална част – 41 стр., Изводи – 2 стр., Приноси – 1 стр., Списък на публикации, свързани с дисертационния труд – 1 стр., Използвана литература – 9 стр., Списък с участия на научни форуми и семинари – 2 стр., Списък с участия в научни проекти – 1 стр.

Данните са представени в 15 таблици и онагледени с 54 фигури и 59 схеми. Библиографската справка включва 159 литературни източника.

Към дисертационния труд са предоставени два автореферата, на български (56 стр.) и английски език (50 стр.), в които коректно и пълно са отразени основните резултати и приноси на дисертационния труд.

Отчетени са следните приноси:

- ✓ Разработен е нов подход за получаване на 1,5-бензоксазепини с анелиран имидазолонов пръстен, който използва лесно достъпни изходни съединения.
- ✓ Получени са бензилиденови производни на новосинтезираната трициклена пръстенна система. Антипролиферативната активност на лидерното съединение от серията е изследвана спрямо туморна клетъчна линия A549 (човешки аденокарциномни алвеоларни епителни клетки), посредством серия от анализи.
- ✓ Получена е серия, неописани в литературата до сега, хидроксамови киселини. Обещаващи резултати са получени в резултат от проведеното *in vitro* проучване за определяне на антипролиферативна им активност спрямо човешки туморни клетъчни линии: HT-29 (карцином на дебелото черво) и MDA-MB-231 (карцином на млечната жлеза).
- ✓ Получена е серия нови хидроксамови киселини с потенциална растеж-регулираща активност. Проведени са първоначални изследвания за оценка на тяхната активност.

5. Наукометрични показатели

Представеният списък с публикации, свързани с дисертационния труд, съдържа 2 научни публикации в индексирани и реферирани списания, една от които с ИФ. Докторантката е първи автор на всяка от тях. Към момента са забелязани общо 7 цитирания (по SCOPUS, без автоцитатите). Резултати от настоящата дисертация са популяризирани и чрез участия в 6 научни форума, един от които международен. Проведените изследвания представляват част от дейностите по три научни проекта, финансирани от СУ и МОН. В един от проектите Десислава Маринова е водещ изследовател. Научните резултати напълно покриват минималните изисквания по брой точки по група показатели за ОНС “Доктор” в съответното професионално направление, като Десислава Маринова събира 35 при минимално изискуеми 30 точки.

6. Заключение

Докторантката Десислава Маринова покрива изискванията за придобиване на ОНС “Доктор”, приети в Правилника на СУ „Св. Климент Охридски”. Дисертационният ѝ труд на тема „Дизайн, синтез и биологична активност на

бензо[b]имидазо[1,5-d][1,4]оксазепин-1,4(2H,5H)-диони. Нова хетероциклена система” съдържа съществени научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката. Представеният труд е дисертабилен и напълно отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и съответства на специфичните изисквания, посочени в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“.

Десислава Василева Маринова притежава задълбочени теоретични познания по научната специалност „Фармацевтична химия“, като демонстрира умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, постигнати резултати и приноси, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен “Доктор” на Десислава Василева Маринова по докторска програма „Фармацевтична химия“, в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация.

22.04.2025 г.

Изготвил становището:

(доц. Диана Карчева-Бахчеванска, дф)