

образователна и научна степен "доктор"	X
научна степен "доктор на науките"	
	вярното се отбелязва със знака "X"

Автор на дисертационния труд:

асистент		Боряна	Бисерова	Борисова	ХТМУ
акад. дл.	научна степен	име	презиме	фамилия	месторабота

Тема на дисертационния труд:

Дизайн и синтез на фосфодиестеразни инхибитори с двойна активност

Научна област:

5	Технически науки
шифър	наименование

Професионално направление:

5.11	Биотехнологии
шифър	наименование

Научна специалност:

Технология на биологично активните вещества

Изготвил становището:

Професор	ДХН	Любомир	Тодоров	Везенков	пенсионер
акад. дл.	научна степен	име	презиме	фамилия	месторабота

1.Удовлетворяване на минималните изисквания, съгласно Правилника:

А) Кандидатът удовлетворява минималните изисквания	20 точки	X
Б) Кандидатът не удовлетворява минималните изисквания	0 точки	
		със знака "X" се отбелязва един от посочените отговори

Задължително се попълва, ако е отбелязана отг. Б. Анализира се публикационната активност на кандидата. Анализира се отзвукът на постигнатите резултати (цитирания)

Научните публикации отразяващи резултатите от дисертационния труд са 4 на брой, което показва нейната добра публикационна активност. Във всичките публикации докторантката е първи автор, което показва съществената роля на докторантката при разработване на дисертационния труд. Публикациите са в списания с кuartил и импакт фактор за три от публикациите и Scopus CiteScore за една от тях : Pharmaceuticals , 16 (8), 2023, 1183. ((IF = 4.8 и Q1), Biomedicines, 9 (11), 2023, 3265. ((IF = 3.9 и Q1), Current Research in Biotechnology, 10, 2025, 100332. (IF = 4.72 и Q2), „Journal of Chemical Technology & Metallurgy“ 2025, . (Scopus CiteScore = 1.4 и Q3). Представени са и 17 участия в научни форуми. От тях 12 са с постери и 5 с изнесени доклади. Счита́м, че ас Боряна Борисова напълно удовлетворява изискванията съгласно Правилника.

2. Актуалност на темата на дисертационния труд:

А) Темата е актуална и нова (не са известни резултати по темата от други автори)	8 точки	X
Б) Темата е актуална и са известни резултати по темата от други автори	6 точки	
В) Темата не е актуална, но са известни резултати на други автори	2 точки	
Г) Темата не е актуална и не са известни резултати на други автори по темата	1 точка	
Д) Темата не отговаря на нивото на дисертационен труд	0 точки	
		със знака "X" се отбелязва един от посочените отговори

Оценката за актуалността на дисертационния труд се аргументира задължително

Наличните лекарствени средства не са достатъчно ефективни за лечение на възпалителни заболявания, което обуславя нуждата от търсене на нови лекарства и подходи. Установено е, че изоформата на фосфодиестеразата се счита за перспективна терапевтична мишена за лечение на възпалителни и/или белодробни заболявания. В тази връзка изследванията представени в настоящия дисертационен труд са изключително актуални в областта на химията на лекарствата. Те целят получаването и охарактеризирането на нови фосфодиестеразни инхибитори на базата на пептиди, нови изотиазолонови и пиридазинонови аналози притежаващи -COOH група и биоконюгати между пиролов хетероцикъл и пептид с потенциална аналгетична активност.

3. Тип на изследванията:

А) Теоретични	4 точки	
Б) Приложни	4 точки	
В) Теоретични с елементи на приложения	4 точки	X
Г) Не отговарят на нивото на дисертационен труд	0 точки	
		със знака "X" се отбелязва един от посочените отговори

Задължително се аргументира нивото на изследванията, ако е отбелязан отг. Г

Целите и изпълнените експерименти в дисертацията са посветени на дизайн, синтез на нови пептиди, изотиазолонови и пиридазинонови аналози притежаващи -COOH групи и тяхното охарактеризиране. След извършени биологични тестове за аналгетична и противовъзпалителна активност на някои от новосинтезираните пептиди са изведени важни зависимости относно връзката структура – активност. Всичко това подчертава предимно теоретичния характер на изследванията на докторантката, като някои от по-активните съединения са с потенциал за практическо приложение.

4.Цели на изследванията:

А) Реалистични и представляват научен и/или приложен интерес	8 точки	X
Б) Реалистични, но не представляват научен и/или приложен интерес	3 точки	
В) Недостижими (нереалистични)	0 точки	
		със знака "X" се отбелязва един от посочените отговори

Задължително се отбелязват целите. Аргументира се типа на поставените цели

-Съществена цел, поставена в дисертационата работа е извършването на голям брой различни модификации на тетрапептида Phe-Glu-Leu-Leu, като вкарване на хидрофобни остатъци, амидиране на С-края, вкарване на допълнителен Leu остатък в С-края, замяна на Phe остатък с L- или D-Тур или с 4-флуорофенилаланинов остатък. Проведените изследвания представляват научен интерес и са реалистични и поради големия опит на ръководителя от България в твърдофазния пептиден синтез. Изследванията са интересни в научно отношение и с потенциал за бъдещо разгръщане на тематиката.

- Друга важна постигната цел е свързана с дизайн, синтез и охарактеризиране на нови изотиазолонови аналози и на техните активни структури, носещи в позиции 4 и/или 5

(хетеро)арилни заместители, притежаващи киселинна функция, за да се осигури, директното им свързване с N-края на предварително приготвени пептиди. Синтезирани са два биоконюгати между пептиди и изотиазолонови аналози. В тази трудна изследователска част докторантката е могла да разчита на големия опит на ръководителя от Франция. Изследванията са реалистични и интересни в научно отношение и с потенциал за бъдещо разгръщане на тематиката.

- Синтезирани са нови 2-заместени пиридазинонови производни, използвайки различни индолни аналози. Успешно е включен свързващ сегмент, съдържащ естерна група към най-активните пиридазинонови производни, за да се позволи по-нататъшна хидролиза и последваща конюгация с пептиден фрагмент. Изследванията са реалистични и имат научен интерес.

-Целите при определяне на биологичната активност на новите пептиди са свързани с: Провеждане на *In vitro* биологични тестове на 12 пептидни аналози, показали, че най-активния аналог е Phe-Glu-Leu-Leu -NH₂ , Тестване на новите пептиди, по един изотиазолонов и пиридазинонов аналози за противовъзпалителна активност използвайки Carrageenan-Induced Paw Edema test, установили, че Тетрапептид амида Phe-Glu-Leu-Leu-NH₂ е повлиял за значително намаляване на отока на лапата във всички времеви точки. Изследванията са реалистични и допринасят за по-голяма пълнота и повишаване на научното ниво на дисертационния труд и увеличаване на потенциала на пептидите за практическо приложение.

-Интересна цел е синтезирането на нови биоконюгати чрез свързване на пиролови фрагменти с два тетрапептиди. Изследвана е аналгетичната активност на новосинтезираните биоконюгати и е установено, че два от новосинтезираните хибридни конюгати проявяват измерим аналгетичен ефект. И в тази част изследванията са реалистични и освен научен характер имат и приложен потенциал.

5. Приноси на дисертационния труд:

А) С траен научен и/или приложен отзвук, представляват основа за нови направления на изследвания и приложения	20 точки	X
Б) Представляват значим научен и/или приложен интерес, завършват и/или обобщават предходни изследвания	16 точки	
В) Представляват научен и/или приложен интерес	12 точки	
Г) Липса на съществени приноси	8 точки	
Д) Липса на приноси	0 точки	
		сът знака "X" се отбелязва един от посочените отговори

Задължително се отбелязват приносите. Аргументира се типа на постигнатите резултати

Приносите на този дисертационен труд са предимно със значим научен интерес. Най-общо те касаят синтези на биологично активни съединения с потенциално реално приложение. Изотиазолоновите и пиридазинонови аналози имат голям брой активности, като и двата вида притежават : противовъзпалителна активност. Това дава възможност синтезираните аналози съдържащи карбоксилна функция да могат да се свързват с пептидни остатъци притежаващи различни биологични активности и по този начин да се отворят нови направления на научни изследвания с потенциално приложение. По-съществени приноси на дисертационния са:

-Синтезиране и охарактеризиране на 19 нови аналога с обща формула $\text{Phe-Glu-X}_3\text{-X}_4$ и на базата на извършените биологични тестове за аналгетична и противовъзпалителна активност извеждане на зависимости относно връзката структура - активност

-Намиране на нови подходящи условия и/или подобрени реакционни условия за получаване на някои междинни продукти и за получаване на крайните нови изотиазолонови аналози съдържащи карбоксилна функция

-Синтезирането и охарактеризирането чрез $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$, MS, IR и точка на топене на 11 нови изотиазолонови аналога.

-Синтезирането и охарактеризирането на 9 нови (дихидро)пиридазинонови производни, носещи индолни фрагменти в позиция 2

-Синтезирането и охарактеризирането на 6 нови биоконюгати с участието на пиролови производни с пептиди-4 броя и на изотиазолонови аналози с пептиди-2 броя

6. Заключение

А) Оценката за дисертационния труд е ПОЛОЖИТЕЛНА	Оценката се поставя при общ точков актив от най-малко 40 точки	X
Б) Оценката за дисертационния труд е ОТРИЦАТЕЛНА	Оценката се поставя при общ точков актив под 40 точки	
		със знака "X" се отбелязва един от посочените отговори

Попълва се при желание на члена на научното жури

Представеният ми дисертационен труд напълно съответства на изискванията за придобиване на образователна и научна степен "доктор" съгласно Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности на Химикотехнологичния и Металургичен Университет. Мога да прибавя и моите добри лични впечатления от ас. инж. Боряна Борисова, която в хода на извършените изследвания се е изградила като добър научен изследовател. Въз основа на гореизложеното предлагам на уважаемите членове на научното жури, да бъде присъдена на ас. инж. Боряна Бисерова Борисова, образователната и научна степен "ДОКТОР" по Научна област: **5. Технически Науки**, Професионално направление: **5.11. Биотехнологии**, Научна специалност: **Технология на биологично активните вещества**

28.11.2025	Изготвил становището:	
дата		подпис