

**СТ А Н О В И Щ Е**

на дисертационен труд за придобиване на:

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

**Автор на дисертационния труд:**

|           |               |        |          |          |             |
|-----------|---------------|--------|----------|----------|-------------|
| асистент  | инж. маг.     | 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  | доктор        | Емилия | Димитрова | Найденова | ХТМУ        |
| 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)

Докторантката е представила списък с 4 публикации върху резултатите получени при разработването на дисертационния труд. Публикациите са отпечатани в научни

списания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация с IF и спадащи в квартали от Q1 до Q3 според групирането на научните списания. 2 от статиите са с Q1, 1 с Q2 и 1 обзорна статия приета за публикуване в *Journal of Chemical Technology and Metallurgy* (Q3). Точките, които и носят тези публикации са 30.7, с което удовлетворява минималните изисквания. Отлично впечатление прави активното участие на докторантката в международни и национални научни форуми с доклади и постери. Участвала е с 12 постерни и 5 устни презентации.

## 2. Актуалност на темата на дисертационния труд:

|                                                                                  |         |                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------|
| А) Темата е актуална и нова (не са известни резултати по темата от други автори) | 8 точки |                                                        |
| Б) Темата е актуална и са известни резултати по темата от други автори           | 6 точки | X                                                      |
| 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

Хроничните белодробни заболявания заедно със сърдечно-съдовите заболявания, диабета и рака са сред най-често срещаните здравни проблеми в света. Възпалението представлява сложен патологичен процес, който не може да бъде контролиран ефективно само чрез медикаменти, насочени към една мишена. Ефективността на наличните на пазара лекарства е слаба до умерена и облекчаването на болката и възпалението остава до голяма степен незадоволително и не отговаря на очакванията на пациентите. Научните изследвания свързани с разработването на нови лекарства, способни да въздействат едновременно върху множество възпалителни процеси и съпътстващите ги състояния, като болка са актуални и важни за създаване на нови подходи за лечение. През последните години фосфодиестеразите (ФДЕ) се очертават като нови терапевтични мишени, като специално внимание се обръща на изоформата ФДЕ4 за лечение на възпалителни заболявания. Множество научни изследвания се фокусират върху разработването на нови инхибитори на ФДЕ4 (ФДЕИ), които включват в структурата си както нови, така и вече съществуващи съединения. Чрез инхибирането на ФДЕ4 може да се контролира, както отпускането на гладката мускулатура на дихателните пътища, така и освобождаването на възпалителни модулатори. Ето защо ФДЕ4

може да се счита за перспективна терапевтична мишена за лечение на възпалителни и/или белодробни заболявания.

Въз основа на казаното считам, че темата на дисертационния труд е дисертабилна, а проведените изследвания са актуални, перспективни и с елемент на практическа насоченост за приложение в медицината.

### 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

От изложеното в дисертационния труд и представените публикации може да се заключи, че изследванията са по-скоро теоретични с елементи на приложения, тъй като се търси потенциал за тяхното използване в медицината, като нови терапевтични средства за контрол на възпалителните процеси и болката.

### 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

Въз основа на известното в литературата, целта на дисертацията е формулирана точно и ясно. Тя е с научен и приложен интерес и е свързана с молекулен дизайн на нови структури с потенциална противовъзпалителна и аналгетична активност. Задачите за реализирането ѝ са подбрани удачно. Основните задачи са:

- получаване чрез твърдофазан пептиден синтез на пептидни аналози, тяхното охарактеризиране и изследване на биологичната им активност.
- Синтез и охарактеризиране на нови изотиазолонови и пиридазинонови аналози със свободна -COOH група.
- Синтез и изследване на нови биологично активни биоконюгати.

##### 5. Приноси на дисертационния труд:

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

Задължително се отбелязват приносите. Аргументира се типа на постигнатите резултати

Докторантката е извършила голяма по обем експериментална работа и е усвоила разнообразни методи и техники за синтез, пречистване и охарактеризиране на нови съединения. Направените изводи коректно отразяват постигнатите резултати от извършените изследвания. Основните приноси на настоящия дисертационен труд са в синтеза и определянето на биологичната активност на нови неописани в литературата FELL-аналози, нови изотиазолонови (ITZ) аналози, както и на нови хибридни пептиди. Някои от основните приноси на дисертационния труд са:

- Чрез твърдофазен пептиден синтез са получени и охарактеризирани 19 нови аналози на тетрапептида FELL (Phe-Glu-Leu-Leu), притежаващ противовъзпалително действие. Направени са модификации в 3 и 4 позиция, важни за биологичната активност. Проведените тестове за опиоидна и противовъзпалителна активност са позволили да се установи връзката структура – биологична активност.
- Синтезирани и охарактеризирани са 11 нови изотиазолонови аналози, като при това:
  - са намерени нови подходящи реакционни условия за получаване на хлориран в 4-та позиция S-неоокислен изотиазолон (ITZ),необходим за синтез на ITZ, с карбоксилна функционална група.
  - Подобрени са реакционните условия на присъединителната реакция по Suzuki–Miyaura за получаване на изходни съединения необходими при синтеза на ITZ фармакофори
- Синтезирани и охарактеризирани са 9 нови (дихидро)пиридазинонови производни, носещи индолни фрагменти в позиция 2.
- Синтезирани и охарактеризирани са 4 нови биоконюгати с пиролови производни. При *in vivo* проведените биологични тестове е установено, че новите

биоконюгати показат добри аналгетични ефекти, макар и по-слаби от съответните свободни пиролови съединения.

## 6. Заключение

|                                                         |                                                                |                                                        |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| А) Оценката за дисертационния труд е <b>ПОЛОЖИТЕЛНА</b> | Оценката се поставя при общ точков актив от най-малко 40 точки | X<br><br>общ точков актив 54 т.                        |
| Б) Оценката за дисертационния труд е <b>ОТРИЦАТЕЛНА</b> | 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

### Заключение

Дисертационният труд е посветен на актуален за практиката проблем. При изпълнение на задачите докторант Борисова показва много добро познаване на литературата по темата, на експерименталните постановки и методи, както и възможности за самостоятелна научно-изследователска работа и интерпретиране на резултатите.

В заключение считам, че представеният дисертационен труд напълно отговаря по обем, научно-приложни приноси и публикации в научната литература на изискванията за дисертационен труд и на Правилника на ХТМУ за придобиване на научни степени. Въз основа на изложеното по-горе и преди всичко от приносите на дисертационния труд и получените резултати, уверено гласувам **положително** и предлагам на членовете на Научното жури да вземат положително решение за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ на **Боряна Бисерова Борисова** в Научна област: 5. Технически науки, Професионално направление 5.11. Биотехнологии, Научна специалност- Технология на биологично активните вещества.

|               |                                           |        |
|---------------|-------------------------------------------|--------|
| Дата          | Изготвил становището:                     |        |
| 25.11.2025 г. | Проф. д-р инж. Емилия Димитрова Найденова | подпис |