

РЕЦЕНЗИЯ

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		Диляна	Василева	Димитрова	ХТМУ-София
акад. дл.	научна степен	име	презиме	фамилия	месторабота

Тема на дисертационния труд:

Синтез и биологична активност на аналози на темпорин
--

Научна област:

5	Технически науки
шифър	наименование

Професионално направление:

5.11	Биотехнологии
шифър	наименование

Научна специалност:

Технология на биологично активните вещества

Изготвил рецензията:

професор	доктор	Петър	Тодоров	Тодоров	ХТМУ
акад. дл.	научна степен	име	презиме	фамилия	месторабота

1. Окомплектоване на предоставените документи:

А) Дисертационният труд и документите по конкурса съответстват напълно на Правилника	4 точки	X
Б) Документите са окомплектовани, но не съответстват напълно на изискванията на Правилника	2 точки	
В) Документите не са окомплектовани съгласно изискванията на Правилника	0 точки	
		със знака "X" се отбелязва един от посочените отговори

Задължително се описват липсващите документи и нарушените стандарти, ако е отбелязан отг. В

Представените документи и материали по конкурса съответстват напълно на Правилника.

2. 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 отбелязан отг. Б. Анализира се публикационната активност на кандидата. Анализира се отзвукът на постигнатите резултати (цитирания)

Представените материали напълно съответстват на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България, както и на Правилника за неговото прилагане в ХТМУ – София.

Научните резултати са публикувани в общо три научни статии, от които две са в списание *Pharmaceutics* с импакт фактор $IF = 5.5$ и квантил $Q1$, като носят общо 13.33 точки, както и една публикация в *Journal of Chemical Technology & Metallurgy*, което не притежава импакт фактор, но е индексирано със SJR и носи 20 точки. Докторантката е първи автор и в трите публикации, което е категорично доказателство за нейния съществен принос при провеждането на научните изследвания, анализа на резултатите и подготовката на публикациите. Докторант Дилияна Димитрова е участвала активно и в 23 научни форума, на които е представила постерни съобщения и доклади, свързани с тематиката на дисертационния труд. Това показва висока научна активност, последователност и ангажираност към популяризирането на получените научни резултати пред академичната общност. Общият точков актив на докторантката възлиза на 33.33 точки, с което изискваният минимален праг от 30 точки е изпълнен.

3. 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

Дисертационният труд е посветен на синтеза, охарактеризирането и изследването на биологичната активност на нови структурни аналози на антимикробния пептид темпорин А. Тематиката е изключително актуална и значима, тъй като антимикробната резистентност представлява сериозен глобален проблем с пряко отражение върху човешкото здраве във всички региони на света. Нарастващата резистентност на патогенните микроорганизми към съществуващите антибиотични средства налага необходимостта от разработване на нови и по-ефективни терапевтични подходи. В тази връзка антимикробните пептиди (AMPs) се разглеждат като една от най-обещаващите алтернативи на конвенционалните антибиотици и са обект на засилен научен интерес през последните години. Тези съединения притежават

потенциал да бъдат ефективни срещу широк спектър от инфекции, причинени както от бактерии, така и от други патогени, включително щамове, резистентни към наличните лекарствени средства. Допълнително предимство на антимикробните пептиди е тяхната сравнително ниска молекулна маса, което улеснява получаването им чрез химични и биотехнологични методи. Базирайки се на природни антимикробни пептиди, през последните години все повече се разработват нови модифицирани аналози с цел подобряване на техните фармакокинетични и фармакодинамични характеристики, както и за запазване или повишаване на биологичната им активност. Ето защо разработването и изучаването на структурни аналози на темпорин А представлява перспективно направление с потенциал за създаване на нови антимикробни средства.

4. Познаване на проблемите, обект на изследване в дисертационния труд:

А) Докторантът познава детайлно постигнатото от други автори по темата на дисертацията	8 точки	X
Б) Докторантът познава частично постигнатите резултати по темата на дисертацията	4 точки	
В) Докторантът няма предварителни знания за състоянието на проблемите в дисертацията	0 точки	
		със знака "X" се отбелязва един от посочените отговори

Задължително се аргументира оценката, ако е отбелязан отг. В

От цялостното изложение на дисертационния труд ясно се вижда, че докторантката Диляна Димитрова е извършила задълбочено проучване и анализ на литературните източници по разглежданата тематика и свободно борави с наличните научни сведения. Това свидетелства за много добра теоретична подготовка, критичен подход към научната информация и умение за правилното ѝ интерпретиране и прилагане в контекста на проведените изследвания.

5. Тип на изследванията:

А) Теоретични	4 точки	
Б) Приложни	4 точки	X
В) Теоретични с елементи на приложения	4 точки	
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

Дисертационният труд обхваща синтеза и изследването на биологичната активност на нови аналози на антимикробния пептид темпорин А. Проведените изследвания са насочени към разработването на нови пептидни молекули с повишена селективност, по-добра поносимост и потенциално по-висока ефективност в борбата с антимикробната резистентност. Получените резултати имат приложен характер, тъй като биха могли да допринесат за създаването на нови терапевтични средства срещу резистентни патогенни микроорганизми. В този аспект

дисертационният труд представлява принос към изследванията в областта на биологично активните вещества, биотехнологиите и разработването на иновативни антимикробни агенти.

6.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

От литературният обзор става ясно, че докторант Диляна Димитрова се е запознала много добре с литературните сведения по темата и свободно борави с тях. Въз основа на това точно и ясно е формулирана целта на дисертационния труд и са определени съответните 6 задачи за изпълнение. Поставените цели на проведените научни изследвания са реалистични, а постигнатите въз основа на тях резултати имат значителен научен и приложен интерес.

7.Методи на изследванията:

А) Адекватни на изследванията и поставените цели	8 точки	X
Б) Частично подходящи, даващи възможност за постигане на част от научните цели и/или приложения	4 точки	
В) Неподходящи методи	0 точки	
		със знака "X" се отбелязва един от посочените отговори

Задължително се отбелязват методите. Аргументира се типа на използваните методи

По време на разработването на дисертационния си труд докторантката е използвала метода на твърдофазния пептиден синтез за получаване на антимикробните пептидни аналози на темпорин А. Този метод се е наложил широко през последните години поради редица свои предимства, свързани с ефективността, високата селективност и възможността за получаване на пептиди с висока степен на чистота. За доказване на структурата и чистотата на синтезираните пептидни аналози са използвани високоефективна течна хроматография и маспектрометрия (HPLC/MS). Оптичната активност на новосинтезираните пептиди е изследвана чрез определяне на ъгъла на оптично въртене на съединенията, а за анализ на тяхната вторична структура е приложен методът на кръговия дихроизъм (CD). С цел изследване на хидролитичната стабилност на пептидите са моделирани три рН системи, съответстващи на условията в стомаха, кръвната плазма и тънките черва на човешкия организъм. Този подход позволява да се оцени устойчивостта на пептидите в различни физиологични среди. Всички синтезирани съединения са тествани за потенциална биологична активност: антибактериална, антимикотична, антипролиферативна, цитотоксичност и фототоксичност. Проведените експерименти дават възможност за цялостна оценка на биологичния потенциал на новосинтезираните аналози.

От получените резултати ясно се вижда, че Диляна Димитрова е усвоила и успешно е приложила разнообразни съвременни методи и техники за синтез и анализ на пептидни

молекули. Това свидетелства за отлична експериментална подготовка и умения за самостоятелна научноизследователска работа.

8. 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) Представяват значим научен и/или приложен интерес, завършват и/или обобщават предходни изследвания	16 точки	
В) Представяват 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

Приносите в дисертационния труд са точно и ясно формулирани, и могат да бъдат обобщени както следва:

1. За първи път са синтезирани и охарактеризирани девет аналози на антимикробния пептид темпорин А, съдържащи непротеиногенните аминокиселини Dab, Dap, Cit, Orn, Phe(4-F), Phe(2-F) и Phe(4-Cl).
2. Осъществени са дизайн, синтез и охарактеризиране на три нови аналога на антимикробния пептид темпорин А, при които за първи път са въведени природните аминокиселини Thr и Trp съответно в позиции 1 и 10.
3. Установени са важни зависимости между структурата и биологичната активност на всички новосинтезирани аналози на темпорин А по отношение на техните антимикробни свойства, антипролиферативен ефект, цитотоксичност и хидролитична стабилност.
4. В резултат на проведените изследвания са установени следните по-важни зависимости:
 - ✓ въвеждането на Dab в позиция 7 води до повишаване на антибактериалната активност, докато заместването със Cit в същата позиция предизвиква загуба на антибактериалната активност, понижена стабилност при алкално рН и същевременно повишена селективност към луминалния тип рак на гърдата;
 - ✓ въвеждането на Trp в позиция 10 води до ниска цитотоксичност спрямо моделите на здрава тъкан, висока антипролиферативна активност и добра селективност към луминалния тип рак на гърдата, което определя този аналог като перспективен потенциален терапевтичен агент;
 - ✓ въвеждането на Phe(4-F) в позиция 1 води до значително повишаване на антибактериалната активност, както и до висока антипролиферативна активност и селективност към луминалния тип рак на гърдата, макар и при понижена стабилност в алкална среда.

Посочените приноси имат както научен, така и приложен характер и представляват съществен принос към развитието на изследванията върху антимикробните пептиди и възможностите за разработване на нови биологично активни съединения с потенциално терапевтично приложение.

9. Оценка на съответствието на автореферата с дисертационния труд:

А) Пълно съответствие	4 точки	X
Б) Съответствие в основните части	2 точки	
В) Липса на съответствие в основните части	0 точки	
		със знака "X" се отбелязва един от посочените отговори

Задължително се обосновава оценката, ако е отбелязан отг. В

Авторефератът отговаря на изискванията на Правилника на ХТМУ-София и отразява напълно резултатите от проведените изследвания.

10. Участие на докторанта при постигане на резултатите в дисертационния труд:

А) Докторантът има поне равностойно участие	8 точки	X
Б) Докторантът има второстепенно участие	5 точки	
В) Участието на докторанта е незабележимо	0 точки	
		със знака "X" се отбелязва един от посочените отговори

Задължително се представят критичните бележки, ако е отбелязан един от отг. Б или отг. В

Представеният дисертационен труд е напълно дисертабилен, с реален принос за науката и практиката. Научните резултати, представени от докторантката са публикувани в три научни статии, като тя е първи автор и в трите публикации. Това е категорично доказателство за нейното активно и съществено участие при планирането и провеждането на изследванията, анализа и интерпретацията на резултатите, както и при подготовката на научните публикации.

11. Критични бележки:

А) Липса на критични бележки	8 точки	X
Б) Критични бележки, които имат технически характер	7 точки	
В) Критични бележки, които частично биха подобрили постигнатите резултати	4 точки	
Г) Съществени критични бележки	0 точки	
		със знака "X" се отбелязва един от посочените отговори

Задължително се представят критичните бележки, ако е отбелязан един от отг. В или отг. Г

Дисертационният труд е написан разбираемо с логическа последователност при изложението и обобщаването на резултатите. Срещат се незначителни стилни и технически грешки, които по никакъв начин не омаловажават получения голям обем от резултати.

12. Заключение

А) Оценката за дисертационния труд е ПОЛОЖИТЕЛНА	Оценката се поставя при общ точков актив от най-малко 65 точки	X (98 точки)
Б) Оценката за дисертационния труд е ОТРИЦАТЕЛНА	Оценката се поставя при общ точков актив под 65 точки	
		със знака "X" се отбелязва един от посочените отговори

Попълва се при желание на рецензента

Въз основа на изложеното по-горе давам **убедено положителна оценка** на дисертационния труд на ас. Дилияна Василева Димитрова. Считаю, че представеният труд отговаря напълно на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България и на Правилника за неговото прилагане.

Поради това препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да подкрепят присъждането на ас. Дилияна Василева Димитрова на образователната и научна степен „доктор“ в област на висше образование 5. „Технически науки“, професионално направление 5.11 „Биотехнологии“, научна специалност „Технология на биологично активните вещества“.

28.05.2026 г.	Изготвил рецензията:	
дата	проф. д-р Петър Тодоров	подпис