

СТАНОВИЩЕ

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:

ас.	инж.	Диляна	Василева	Димитрова	ХТМУ
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 становището:

Проф.	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 3 научни 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 и IF или SJR и спадащи в квартали Q1 и Q3 според групирането на научните списания. 2 от публикациите са отпечатани в списание *Pharmaceutics* с Q1 и 1 обзорна статия в *Journal of Chemical Technology and Metallurgy*, (Q3). Точките, които и носят тези публикации са 33.33, с което удовлетворява минималните изисквания.

Отлично впечатление прави активното участие на докторантката в национални и международни научни форуми. Участвала е в 11 научни постерни сесии и конференции в страната и 12 в чужбина.

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

Темата на дисертационния труд е дисертабилна, а проведените изследвания са актуални, перспективни и с елемент на практическа насоченост за приложение в медицината.

След въвеждането на антибиотиците през 50-те години на миналия век за лечение на микробни инфекции, като негативен ефект се отчита развиването на резистентност от много от бактериите към използваните в клиниката антибиотици. Това води до необходимостта от търсенето на нови лекарства за борба с болестотворните микроорганизми. Антимикробните пептиди (AMPs) са получили специално внимание, като алтернативен подход за борба с инфекции, причинени от антибиотично резистентни бактериални щамове. AMPs представляват положително заредени, амфипатични структури с голямо разнообразие и неголяма дължина на молекулата. Проявяват широк спектър на антимикробна активност спрямо грам-положителни и грам-отрицателни бактерии, вируси и паразити в широк диапазон от рН и температури. В природата представляват важна част от вродената имунна защита на животни и насекоми.

--

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 борба с инфекции, причинени от антибиотично резистентни бактериални щамове.

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 и синтез на нови структурни аналози на антимикробния пептид темпорин А с потенциална антибактериална активност и изследване на техните биологични свойства.

Задачите за реализирането ѝ са подбрани удачно. Основните задачи са:

- Получаване чрез твърдофазан пептиден синтез на пептидни аналози на темпорин А;
- Охарактеризиране и изследване на биологичните им свойства, като антибактериална активност, цитотоксичност, фототоксичност и антипролиферативната активност;
- Определяне на хидролитичната стабилност на новосинтезираните аналози.

- Извеждане на някои SAR зависимости на база получените резултати.

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	
		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 аналози на антимикробния пептид темпорин А с потенциална биологична активност.

✓ Синтезирани и охарактеризирани са темпорин А и общо 13 негови неописани в литературата аналози, чрез въвеждането на различни протеиногенни и непротеиногенни аминокиселини в ключови за биологичната активност позиции.

✓ Получените и изследвани нови аналози са групирани в 3 серии, като в първата серия Arg⁷ е заменен с Lys, Orn, Cit, Dab и Dar. Въз основа на извършените биологични изследвания е установена връзката структура биологична активност.

- Доказано е, че въвеждането на Dab в позиция 7 води до повишаване на антибактериалната активност, докато въвеждането на Cit в същата позиция води до загуба на антибактериалната активност, намалена стабилност в алкално рН, но повишена селективност към луминалния тип рак на гърдата;

✓ Синтезирана е втора серия аналози в, която Phe¹ е заменен с Tug и флуориран фенилаланин, а Ser¹⁰ е заместен с Tug и Thr.

- Установено е, че въвеждането на Tug в позиция 10 води до ниска цитотоксичност спрямо нормални клетки, висока антипролиферативна активност и селективност спрямо луминалния тип рак на гърдата.

✓ Синтезирана е трета серия аналози в, която при аналозите с най-добри показатели от предходните изследвания Phe¹ е заместен с Phe(4-F), Phe(2-F) и Phe(4-Cl).

- Установено е, че въвеждането на Phe(4-F) в позиция 1 води до значително по висока антибактериална активност, както и висока антипролиферативна активност и селективност спрямо луминалния тип рак на гърдата, но с намалена стабилност при алкално рН.

6. Заключение

А) Оценката за дисертационния труд е ПОЛОЖИТЕЛНА	Оценката се поставя при общ точков актив от най-малко 40 точки	X общ точков актив 58 т.
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

Заключение

Дисертационният труд е посветен на актуален за практиката проблем. При изпълнение на задачите докторант Диляна Димитрова 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 **Диляна Василева Димитрова** в Научна област: 5. Технически науки, Професионално направление 5.11. Биотехнологии, Научна специалност- Технология на биологично активните вещества.

	Изготвил становището:	
Дата 28.05.2026 г	Проф. д-р инж. Емилия Димитрова Найденова	подпис