

СТАНОВИЩЕ

от д-р Гинка Атанасова Антова, професор

в Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“

по: област на висше образование 4: Природни науки, математика и информатика

професионално направление: 4.2. Химически науки

докторска програма: Органична химия

Автор: Миглена Златкова Милушева

Тема: *Синтез на нови спазмолитици, повлияващи паметови функции при експериментални животни*

Научни ръководители: доц. д-р Стоянка Николова Атанасова – Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“ и доц. д-р Илияна Димитрова Стефанова-Кънчева - Медицински университет - Пловдив

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Със заповед № РД-22-1134 от 15.05.2025 г. на Ректора на Пловдивския университет „Паисий Хилендарски“ (ПУ) съм определена за член на научното жури за осигуряване на процедура за защита на дисертационен труд на тема *„Синтез на нови спазмолитици, повлияващи паметови функции при експериментални животни“* за придобиване на образователната и научна степен „доктор“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, докторска програма „Органична химия“. Автор на дисертационния труд е Миглена Златкова Милушева – докторантка в редовна форма към катедра Органична химия с научни ръководители доц. д-р Стоянка Николова Атанасова от ПУ „Паисий Хилендарски“ и доц. д-р Илияна Димитрова Стефанова-Кънчева - Медицински университет - Пловдив.

Представеният от докторант Миглена Милушева комплект материали на електронен носител е в съответствие с Чл.36 (1) от Правилника за развитие на академичния състав на ПУ и включва всички необходими документи.

Докторантът е приложил дисертационен труд, автореферат и 3 броя публикации, публикувани в научни издания, индексирани в световноизвестни бази данни (Web of Science, Scopus). Дисертационният труд се състои от 11 раздела, представени на 171 стандартни страници, включващ въведение, литературен обзор, цел и задачи, собствени изследвания, експериментална част, изводи, приноси, публикации по темата на дисертацията, участия в проекти, представяния на научни форуми и литература (394 литературни източника).

Миглена Милушева е зачислена като редовен докторант от 1.03.2023 г., а от 01.05.2025 г. е отчислена с право на защита, като в този период работи като асистент в Медицински университет – Пловдив.

2. Актуалност на тематиката

Актуалността на тематиката в дисертационния труд на Миглена Милушева е ясно обоснована във въведението и литературния обзор. Темата се фокусира върху функционалните нарушения на гастроинтестиналния тракт, като синдром на раздразненото черво (IBS) и

възпалителни заболявания на червата (IBD). Тези състояния засягат милиони хора по света и остават сериозно клинично предизвикателство поради сложната си патофизиология и ограничените терапевтични възможности. Съществуващите спазмолитици често проявяват слаба ефективност или водят до странични ефекти, което създава нужда от нови лекарствени молекули с подобрен профил на безопасност и ефективност. Дисертационният труд обединява различни направления: органичен синтез на нови хибридни производни на антраниловата киселина, *in silico* моделиране за оценка на лекарствен потенциал, биологична оценка на получените съединения и фармакологично тестване за спазмолитично, противовъзпалително, антимикробно и когнитивно въздействие, което показва неговия интердисциплинарен характер. Особено иновативен е подходът чрез хибридни молекули, които комбинират фармакофорни фрагменти с цел синергичен ефект и подобрена биологична активност. Използването на антранилова киселина като структурна основа е мотивирано от нейната биологична значимост и присъствие в редица биоактивни молекули, което засилва потенциала за получаване на ефективни терапевтични агенти. Допълнителният акцент върху повлияването на паметовите функции при експериментални животни добавя още една измеримост на актуалността, като поставя разработваните съединения в контекста на мултифункционални терапевтични средства. Темата на дисертацията е актуална, тъй като отговаря на реална медицинска нужда, включва съвременни научни подходи и предлага иновативни решения с потенциално висока практическа стойност.

3. Познаване на проблема

Темата на настоящия дисертационен труд е естествено продължение на предходни изследвания в катедрата върху синтез на нови съединения с потенциална биологична активност. Направена е солидна библиографска справка и е обработена голяма по обем информация, която е интерпретирана с разбиране. Описаните 394 литературни източници, всички на латиница, показват добрата литературна информираност на докторантката. 35% от тях са след 2015 г., което е индикация за използване на съвременни научни изследвания по темата на дисертацията. На базата на съвременния и подреден литературен обзор и направените от него изводи, коректно са формулирани целта и задачите на изследванията в дисертационната работа.

4. Методика на изследването

В раздел „Експериментална част“ са описани използваните реактиви и методите за синтез на новосинтезираните съединения, хроматографските методи за изолиране и пречистване, спектралните методи за доказване на получените вещества и компютърни методи, чрез които е установена връзката структура–биологична активност за всяка от групите синтезирани съединения. Подробно са разгледани *ex vivo* методите за определяне на спазмолитична активност, *in vitro* и *ex vivo* методите за определяне на противовъзпалителната активност и *in vitro* методите за определяне на антимикробна активност на синтезираните съединения, както и *in vivo* методите за определяне повлияването на двигателна активност и когнитивни способности на плъхове, при третирането им с новосинтезираните молекули.

Избраните процедури за синтез на нови съединения, както и методите за тяхното изследване и описаните дизайни на експериментите за изследване на биологичната активност на новосинтезираните съединения позволяват постигане на поставената цел и получаване на

отговор на задачите, поставени за решаване в дисертационния труд. Основната част от изследванията по дисертационния труд са извършени в Химическия факултет на Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“, експерименталното определяне на биологическата активност е осъществено в Медицински университет – Пловдив., изследванията за антимикробно действие са проведени в Университета по хранителни технологии в Пловдив, ЯМР измерванията са направени в Софийски университет „Св. Климент Охридски“.

По време на изследователската работа докторантката е овладяла нови методи за синтез, както и методите за охарактеризиране на новополучените съединения и е извършила самостоятелно голяма част от изследванията, които са отразени в дисертационната работа, поради което считам, че е изпълнена и образователната задача при разработването на дисертацията.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е много добре оформен и структуриран, като отделните глави са представени в хронологична последователност. В дисертацията са включени 10 таблици, 32 фигури и 13 схеми. Извършена е огромна по обем работа по дисертацията и получените собствени експериментални резултати са представени в 7 таблици и онагледени на добре оформени 24 фигури и 3 схеми. Изследванията по охарактеризиране на новополучените съединения са проведени със съвременна научна апаратура, което гарантира получаването на обективни резултати. Получените данни са дискутирани коректно, което показва, че докторантката е придобила умения за представяне на резултати. В резултат от проведените изследвания са изведени 7 обобщени извода и ясно и точно са формулирани 3 научни и 3 научно-приложни приноси, които са реално значими за практиката и ще допринесат за развитие на ново направление в медицината и фармакологията, което обещава повишена ефективност и намалени странични ефекти спрямо традиционните лекарства. Изводите и приносите напълно отговарят на получените резултати.

Приемам представените от докторантката приноси и тяхното класифициране на научни и научно-приложни. Основните приноси на представената дисертационна работа са следните:

- ✓ За първи път, посредством предложения синтетичен метод, са получени 18 съединения – хибриди на антранилова киселина, от които 16 представляват нови структури, непубликувани досега в научната литература;
- ✓ Установени са зависимости между молекулната структура и биологичната активност за синтезираните съединения, които могат да служат като основа за бъдещ рационален дизайн на биологичноактивни съединения;
- ✓ За първи път е измерена спазмолитична активност на всички 18 синтезирани съединения и за пет от тях тази активност е по-добра в сравнение с познатия спазмолитик мебеверин и теоретично е изследвано повлияването на спазмолитичната активност от въвеждането на различни заместители;
- ✓ Оценена е противовъзпалителната активност на всички новосинтезирани съединения по два метода - *in vitro* и *ex vivo*;
- ✓ Установена е много добра антимикробна активност на съединение 4 спрямо патогенни гъбички и умерена активност срещу някои видове дрожди;

- ✓ Доказана е степен на биологична активност, характеризираща един от хибридите като вещество с функционални характеристики на спазмолитик с противовъзпалително действие, повлияващо паметовите функции при експериментални животни.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

В списъка на публикациите на Миглена Милушева във връзка с дисертационния труд са представени 3 статии, в издания, реферирани и индексирани в Web of Science и Scopus, всички те са с квантил Q1 (1 в *International Journal of Molecular Sciences* (IF=4.9), 1 в *Pharmaceuticals* (IF=4.3) и 1 в *Molecules* (IF=4.2)). Личното участие на Миглена Милушева в посочените научни трудове се илюстрира с факта, че и в 3-те публикации докторантката е на първо място, което ми дава основание да считам, че при тяхното оформление нейният принос е очевиден. Публикациите са в периода 2023 – 2024 година и отразяват същността на дисертационния труд.

За оценка на качеството и признание сред научната общност на проведените изследвания са и забелязаните в Scopus 22 независими цитата на публикация №1 и 27 цитата на публикация №2, като трябва да се отбележи, че изброените цитати са от чуждестранни автори.

Резултатите от проведените изследвания са докладвани на 10 международни и 8 национални научни форума, което показва широкото им популяризиране сред химическата общност. От представените докладвания се вижда, че в 11 от тях докторантката е на първо място и в 5 е на второ място.

Публикационната активност отговаря на изискванията за придобиване на ОНС „доктор“ – изпълнени са минималните национални изисквания и минималните изисквания на Правилника на ПУ за РАС, тъй като докторантката е приложила 3 публикации в реферирани и индексирани списания в Web of science и Scopus с квантил Q1 (75 точки при изискуеми 30).

Докторантката е овладяла редица съвременни методи - компютърно моделиране, спектроскопски анализи (ЯМР, FT-IR), хроматография, биотестове и е извършила самостоятелно голяма част от изследванията, които са отразени в дисертационната работа. Взела е активно участие и в интерпретирането и популяризирането на получените експериментални резултати. Поради което считам, че изпълнението на поставените задачи, както и оформлението на получените данни в дисертационния труд е лично дело на докторантката.

7. Автореферат

Авторефератът (36 стр.) съответства на съдържанието на дисертацията и представлява съкратен вариант на нейната същност, отразява напълно и достоверно резултатите, постигнати в дисертацията, както и техният анализ. Като структура, съдържание и обем, той отговаря на изискванията на съответните правилници. Представен е и на английски език (36 стр.).

8. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Представеният дисертационен труд съдържа достатъчен по обем материал и е написан съгласно изискванията за такъв тип трудове. Като цяло нямам критични бележки и препоръки към проведеното изследване и представените материали, но съм забелязала няколко грешки от техническо естество. Те имат редакционен характер и не намаляват научната стойност на дисертационния труд. Горещо препоръчвам на докторантката Миглена Милушева все така усилено и задълбочено да работи в областта на синтеза на нови биологично активни съединения и установяване на техния фармакологичен потенциал.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на ПУ „Паисий Хилендарски“.

Дисертационният труд показва, че докторантката Миглена Златкова Милушева **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по докторска програма „Органична химия“, като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята *положителна оценка* за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и *предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“* на Миглена Златкова Милушева в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, докторска програма „Органична химия“.

12.06. 2025 г.

Изготвил становището:

проф. д-р Гинка Антова