

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Антоанета Борисова Трендафилова,
Институт по органична химия с център по фитохимия (ИОХЦФ-БАН)

на дисертационен труд за присъждане на научна степен 'доктор на науките'
в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика,
професионално направление 4.2. Химически науки,
научната специалност „Органична химия“

Автор: доц. д-р Георги Милчев Добриков
Институт по органична химия с център по фитохимия (ИОХЦФ-БАН)

Тема: Нови съединения с обещаваща антитуберкулозна и антивирусна активност

1. Предмет на рецензиране

Представеният от доц. д-р Георги Добриков комплект материали е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ - БАН и отговаря на критериите на ИОХЦФ-БАН за придобиване на научната степен „доктор на науките“. Изпълнението на изискуемите критерии се основава на:

Показател А: получена образователна и научна степен „Доктор“ (50 точки).

Показател Б: представен дисертационен труд за научната степен „Доктор на науките“ (100 точки).

Показател Г: Представен е списък с 8 научни труда, които са публикации в списания с импакт фактор. Сумарният брой точки по този показател е 180 точки при изискуеми 150 точки.

Показател Д: Представен е списък с цитирания в научни издания, индексирани в световноизвестни бази данни. Общият брой цитирания (без автоцитати от всички автори) е 303, които се равняват на 606 точки при изискуеми 200 точки.

Сумарният брой точки е 936 точки и превишава минималните изисквания от 500 точки. Дисертантът е приложил също списък с участия в научни конференции и списък с участие в научни проекти, пряко свързани с тематиката на дисертацията.

2. Кратки биографични данни

Доц. д-р Георги Добриков се дипломира като магистър във Факултет по химия и фармация на Софийски Университет „Св. Кл. Охридски“ през 1998 г. В периода 1998-1999 г. е назначен като специалист-химик в Институт по полимери, БАН. През периода 1999- 2001 г. се занимава с разработване на методи за анализ качеството на въздуха като химик в Националния център по общественото здраве и анализи, София. През периода 2001-2004 г. Георги Добриков е редовен докторант в лаб. „Органичен синтез и стереохимия“ в ИОХЦФ-БАН под ръководството на проф. дн Вл. Димитров, където изработва и защитава дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „доктор“ на тема „Получаване на хирални феноценови производни – абсолютна конфигурация и приложение в асиметричния синтез“ през 2006 г. В периода 2004–2016 г. работи в ИОХЦФ-БАН като заема последователно длъжностите асистент и главен асистент, а от 2016 г. досега е доцент в същия институт след успешна хабилитация. Цялостната научна продукция на доц. д-р Георги Добриков по данни от *Scopus* включва 41 научни статии, които са цитирани общо 289 пъти (без автоцитатите от всички автори) и *h-index* = 10. Доц. д-р Георги Добриков е участвал в 14 научни проекта като на 5 от тях е бил ръководител, както и в серия проекти с индустрията - фирмите Janssen и Johnson & Johnson (2005-2008) и IPSEN (2008). Доц. д-р Георги Добриков е също участник в 2 Европейски научни мрежи и е член на Управителния съвет на COST ACTION CM1407.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Темата на дисертационния труд е пряко свързана с човешкото здраве и по-конкретно с възможностите за лечение на туберкулоза и на инфекции, причинени от ентеровируси. Туберкулозата е хронично инфекциозно заболяване, което засяга главно дихателните органи и се причинява от бактериите *Mycobacterium tuberculosis*. При нейното лечение се използва комбинация от няколко лекарства, което често води до появата на резистентни към лекарства бактерии, причиняващи мултирезистентна туберкулоза и екстензивна лекарствено-резистентна туберкулоза и до странични ефекти. Ентеровирусите (чревните) вируси са РНК вируси, засягащи хора и животни и причиняващи най-често гадене, повръщане и разстройство. Ентеровирусите, към които се причисляват полиомиелитния вирус, ехо, коксаки вирусите (А и Б група) и др., могат да причинят и по-сериозни заболявания (менингит, енцефалит, миокардит, полиомиелит, диабет и др.), които впоследствие могат да бъдат животозастрашаващи. Те се разпространяват много бързо и са сравнително издръжливи в околната среда. Лечението на инфекциите причинени от ентеровируси е неспецифично и се затруднява поради честата мутация на вирусите, водеща до бързо развитие на резистентност към антивирусни лекарства, както и от ограничения брой биохимични процеси във вирусите, които могат да бъдат повлияни от антивирусните средства. Ето защо, скринингът на множество синтетични, полусинтетични и природни съединения е един от начините за откриването на ефикасни средства срещу туберкулозата. От друга страна, откриването на нови съединения, които селективно да инхибират репликацията на вирусната РНК могат да бъдат ефективни в борбата с вирусите.

Научната тематика е комплексна и изисква участието на учени от различни специалности – химия, биофизика, биология, биохимия, микробиология, медицина и др. Фокусът в дисертационния труд на доц. Г. Добриков е върху синтеза на нови съединения като мощни *in vitro/in vivo* противотуберкулозни и антивирусни средства с понижена цитотоксичност и подобрени фармакологични свойства. Целта на дисертацията и планираните задачи за постигането ѝ определят този труд като много актуален и със значим научен и научно-приложен потенциал.

4. Познаване на проблема

Уводът в дисертацията, както и дискусиата ми дават основание да смятам, че доц. Г. Добриков е добре запознат с огромния брой изследвания в областта на разработването на нови противотуберкулозни и анти-ентеровирусни лекарства и умело е подбрал кои от тях да вземе под внимание като най-съществени и свързани със своите изследвания и резултати, описани и обсъдени в дисертационния труд.

5. Методика на изследването

Методите на изследване в дисертационния труд могат да се групират в две основни направления: синтез на нови производни на *R*-2-аминобутан-1-ол и (+)-камфор и на аналози на антивирусния агент MDL-860 и *in vitro/in vivo* микробиологични изследвания на новосинтезираните съединения. Специален акцент е поставен върху синтеза и характеризирането на получените нови съединения, без подробности за използваните биологични методи. В някои случаи са извършени QSAR анализи, с цел изясняване на възможностите за по-нататъшно разработване на подобрени биологично активни съединения. За синтеза на новите съединения най-често са използвани описани в литературата методи, както и техни модификации. За проследяване на хода на реакциите е прилагана тънкослойна хроматография, за пречистване на междинните и крайните продукти - класическата колонна хроматография, а за структурното охарактеризиране на синтезираните съединения – ЯМР, МС, ъгъл на въртене, елементарен анализ, рентгено-структурен анализ и др. Избраната методика на изследване позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на английски език на 184 страници, от които I. Увод 16 страници, II. Цел и задачи – 1 страница, III. Резултати и дискусия – 66 страници, IV. Експериментална част – 71 страници, V. Литература – 21 страници (340 литературни източника), VI. Заключение и приноси – 2 страници и VII. Приложения – 3 страници. Дисертацията съдържа 34 фигури, 28 таблици и 29 схеми.

В увода е представен кратък анализ на същността и разпространението на туберкулозата и методите за нейното лечение, ключовите етапи от жизнения цикъл на ентеровирусите, основните класове анти-ентеровирусни лекарства и методите за синтез на диарил естери. Посочени са съвременните тенденции в разработването на противотуберкулозни и анти-ентеровирусни лекарства.

Целта на дисертацията е ясно дефинирана и са очертани конкретните задачи за нейното постигане.

В частта „Резултати и дискусия“ са описани основните схеми и методи за получаване на широк кръг от нови съединения, групирани по типа на изходния продукт - производни на 2-аминобутанола (N-ацилни, N-алкил/арил и хетероциклични производни, уреи, тиоуреи и ацилтиоуреи), производни на (+)-камфор, (-)-фенхон, нитрофурани, диарилетери и др. Във всяка подгрупа доц. Добриков е направил кратка литературна справка относно познатите методи за синтеза на противотуберкулозни и анти-ентеровирусни съединения от съответния изходен продукт. Впечатляващ е броят на синтезираните съединения (> 300) като добивите им най-често са добри до отлични. Повечето от тях са нови неописани в литературата съединения. Някои от познатите синтезирани съединения са получени с по-добър добив и по-висока степен на чистота. Представени са също и резултатите от изследванията на антибактериална (предимно противотуберкулозна) и антивирусна активности и цитотоксичност, които са осъществени в сътрудничество от учени от други институции, главно от Института по микробиология, БАН. Тези данни са дискутирани в дисертационния труд като доказателство за биологичните свойства на синтезираните съединения и търсене връзка структура/активност. Сред огромния набор от синтезирани вещества, само няколко са показали много добра *in vitro* противотуберкулозна, антибактериална и противоъбична активност и ниска цитотоксичност. С участието на един от активните нови нитрофураноиламиди е осъществена *in vitro* мутагенеза върху *M. tuberculosis* референтен щам H37Rv субкултури, отгледани при нарастващи концентрации на избраното съединение и са идентифицирани са шест мутации в 6 гена. За някои от получените съединения е предложен и вероятен механизъм на действие. Повече от 10 нови аналози на диарилетера MDL-860 (от общо 137 съединения) тествани спрямо ентеровируси са определени като много активни и нетоксични *in vitro*. Някои активни съединения са избрани за *in vivo* експерименти, показващи висок процент оцелели животни (мишки). Проведени са също така QSAR анализи на някои от синтезираните съединения, за да се установят допълнителни възможни вариации в техните молекули и на базата на получените резултати целенасочено са синтезирани съединения, аналози на фенофибрат – лекарство, използвано за лечение на абнормни нива на липидите в кръвта.

В „Експерименталната част“ са дадени използваните материали, апаратура, техника и процедури за получаване на съединенията, тяхната структурна формула и спектрални данни. Посочени са литературни източници на използваните методи за определяне на биологичната активност на синтезираните растения, тъй като тези експерименти не са дело на дисертанта, но са използвани при дискусията.

След цитираните литературни източници са обобщени получените резултати и приносите на дисертационния труд.

Приложенията съдържат списък с публикации по дисертацията (8 броя), списък с лични участия на научни конференции (26 броя) и списък с научноизследователски проекти по темата на дисертацията (8 броя).

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Основните приноси получени при разработването на дисертационния труд се изразяват в:

- Синтез на нов подклас аналози на класическото противотуберкулозно лекарство етамбутол. Някои от тези аналози демонстрират по-висока активност и по-ниска цитотоксичност от етамбутола.
- Синтез на нов клас противотуберкулозни съединения с фенханов скелет.
- Синтез на нов клас противотуберкулозни съединения с камфанов скелет, показващи висока противотуберкуозна и антибактериална активност.
- Синтез на нови нитрофураноилови съединения и изследване на техния възможен механизъм на висока противотуберкуозна активност чрез използване на *in vitro* провокирана мутагенеза.
- Синтез на нови аналози на диарилетера MDL-860 с по-добра активност спрямо б вируса и установяване на механизма на действие на MDL-860.
- Откриване на голям брой обещаващи биоактивни съединения (така наречените „hit compounds“) сред горепосочените групи, подходящи за по-нататъшно разработване на лекарства в следващите предклинични фази.

Получените в дисертационния труд доц. Добриков резултати съдържат нова и оригинална за науката информация. Те могат да бъдат оценени като значими теоретични и експериментални постижения, които притежават висок потенциал за практическо приложение.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

В дисертационния труд са включени 8 научни статии (4 - Q1 и 4 - Q2), публикувани в международни реномирани научни издания като *Bioorganic Chemistry*, *Pharmaceuticals*, *Biomedicines*, *ACS Infectious Diseases* и др. Общият импакт фактор на статиите е 28.086. Интердисциплинарният характер на изследванията изисква участието на учени от различни области като в голяма част от тях участват учени от Русия, Япония, Португалия и Испания, но водещата роля и принос на доц. Добриков са безспорни, тъй като той е кореспондиращ автор на 5 от публикациите (2 Q1 и 3 Q2). Доц. Добриков е декларирал, че статиите включени в дисертационния труд не са използвани за други конкурси. Всички статии, без една са публикувани след хабилитацията на доц. Добриков. Резултатите от изследванията включени в дисертационния труд са представени на 26 национални и международни научни форуми като 6 от тях са научни доклади.

9. Лично участие на автора

Основните приноси на дисертанта са в областта на дизайна, синтеза и структурното определяне на новите съединения. Прави впечатление, че доц. д-р Добриков е усвоил специфичната микробиологична терминология и умело анализира получените резултати, както в областта на органичния синтез, така и в областта на микробиологията и медицината. Убедена съм, че получените резултати и формулираните приноси са в голяма степен лични резултати на доц. Добриков.

10. Автореферат

Авторефератът на български и английски език е направен според изискванията на правилниците на ИОХЦФ и БАН, следва структурата на дисертацията, без експерименталната част и достоверно отразява основните научни резултати описани в дисертацията и направените заключения.

11. Критични забележки и препоръки

Нямам критични бележки и препоръки към проведеното изследване и комплекта материали. Всички резултати са публикувани в рецензирани международни списания и са преминали критичната оценка на експерти в съответните области.

12. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

На базата на получените данни връзка/активност биха могли да се синтезират нови по-перспективни кандидати за лечение на туберкулоза и ентеровирусни инфекции. Обещаващите резултати, получени за някои от новосинтезираните съединения са една добра предпоставка за по-нататъшни изследвания *in vivo* и клинични условия с цел разработване на нови лекарствени продукти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа научни, научно-приложни и 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 Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на Правилника на ИОХЦФ-БАН за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че дисертантът доц. д-р Георги Добриков притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Органична химия“ като демонстрира качества и умения за провеждане на изследвания с получаване на оригинални и значими научни приноси.

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 научната степен “доктор на науките” на доц. д-р Георги Добриков в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, научната специалност „Органична химия“.

26.09.2023 г.

Рецензент:

(проф. д-р Антоанета Трендафилова)