

## СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Рени Емил Калфин, дб - Институт по невробиология, БАН

на дисертационен труд за присъждане 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 „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“

**Автор:** Асистент Боряна Красиминова Якимова

**Форма на докторантурата:** самостоятелна подготовка

**Тема:** *„Дизайн и синтез на биологично активни пептиди като потенциални инхибитори на ангиотензин превръщащия ензим (ACE I)“*

**Научен ръководител:**

Проф. дн Иванка Стойнева (пенсионер)

### 1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Автор на дисертационния труд е асистент Боряна Красиминова Якимова – докторант на самостоятелна подготовка в Лабораторията „Химия и биофизика на белтъци и ензими“ към Института по органична химия с център по фитохимия (ИОХЦФ) при БАН с научен ръководител проф. дн Иванка Стойнева.

Представеният ми от докторантката комплект материали на електронен носител и два броя автореферати на български и на английски език на хартиен носител е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ и напълно отговаря на критериите на ИОХЦФ-БАН за придобиване на научната и образователна степен „доктор“ за докторанти, зачислени преди 01.01.2019 г., каквато е Боряна Якимова.

Във връзка с дисертационния труд докторантката е приложила към документите си 4 броя публикации на научни статии и 14 резюмета от участия в научни форуми в страната и чужбина.

**Представяне на докторанта:** Боряна Красиминова Якимова е родена на 3 октомври 1982 г. в гр. Велико Търново. През 2001 г. тя завършва природо-математическата гимназия „Васил Друмев“ в същия град. Професионална квалификация „Магистър по индустриални биотехнологии“ Боряна придобива през 2007 г. в Биологическия факултет на Софийски университет с успех „Отличен“.

В докторантура на самостоятелна подготовка по научната специалност „Химически науки“ Якимова е зачислена на 1 декември 2015 г., като 4 години по-късно тя е отчислена с право на защита.

Асистент Боряна Якимова е член на Българското пептидно дружество и на Европейското пептидно дружество. В своята работа тя ползва свободно английски език. Има участия в договори, финансирани от Фонд „Научни изследвания“ и в един проект по Оперативната програма „Развитие на човешките ресурси“. Била е научен консултант на трима успешно защитили дипломанти.

## **2. Актуалност на тематиката**

Сърдечно-съдовите заболявания продължават да са водеща причина за смъртност в света, като артериалната хипертония е в основата на заболяемостта и смъртността. Това е хронично заболяване, което увеличава риска от развитие на атеросклеротични усложнения 2 до 3 пъти, а именно – поява на исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност, мозъчен инсулт, бъбречна недостатъчност. Артериалната хипертония е два вида: есенциална (хипертонична болест) или вторична (симптоматична). Заболеваемостта от артериална хипертония в Европейския съюз е между 30 и 45 % от населението. В България сърдечно-съдовите заболявания са на първо място като причина за смърт и инвалидизация. В клиничната практика за лечение на хипертонията се използват вазодилататори, диуретици, блокери на калциевите канали, блокери на ангиотензин II рецептори и инхибитори на ангиотензин превръщащия ензим I. Тъй като организмът на пациента в процеса на лечението привиква към прилаганите лекарствени средства, търсенето на нови инхибитори на ангиотензин-превръщащия ензим като модулатори на ренин-ангиотензиновата система е от съществено значение за клиничната практика.

Дисертацията е посветена на синтез на биологично активни пептиди като потенциални инхибитори на ангиотензин превръщащия ензим, което прави темата на разработката особено актуална в научно и научно-приложно отношение.

## **3. Познаване на проблема**

От направената обширна литературна справка се вижда, че докторантката Боряна Якимова е запозната много добре със състоянието на изследвания проблем, обект на нейния дисертационен труд. Литературният обзор се състои от четири раздела, онагледен е със 7 фигури, 15 химически формули и 1 схема.

Докторантката много добре описва ренин-ангиотензиновата система, нейната функция в организма на човека и някои патофизиологични нарушения, лежащи в основата на сърдечно-съдовите и бъбречни заболявания. Вторият раздел на литературната справка е посветен на хипертонията като социално-значим проблем, нейното разпространение в света по държави, смъртността от сърдечно-съдови заболявания при мъже и жени в България, начините за превенция и лечение на хипертонията. В третия раздел Боряна представя класификация на инхибиторите на ангиотензин-превръщащите ензими, техни химически формули и механизъм на действие. В четвъртия раздел на обзора докторантката аналитично прави кратък исторически преглед на синтеза на пептидната връзка, защитни групи, куплиращи агенти и съвременни методи за пептиден синтез.

Литературният обзор като цяло е написан при компетентно боравене с научната терминологията. Направен е анализ на проблема за хипертонията, сърдечно-съдовите заболявания и тяхното лечение, представен е пептидният синтез, творчески са оценени литературните данни, набелязани са както установени зависимости, така също нерешени въпроси, които обуславят поставените цел и задачи на дисертационния труд.

#### **4. Методика на изследването**

Избраните експериментални методики от докторантката и нейния научен ръководител са адекватно подбрани и позволяват постигане на поставената цел за получаване отговор на задачите, решавани в дисертационния труд, а именно синтез на биологично активни пептиди, които инхибират ангиотензин превръщащия ензим.

#### **5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите**

Дисертационният труд е написан на 124 страници по стандартната схема, като е спазено съотношението между отделните части. Трудът е много добре написан – интелигентно и с много знания, богато е онагледен с 39 фигури, 21 схеми и 6 таблици. Библиографията се състои от 124 литературни източника, всичките на латиница.

Поставените задачи са 5 на брой и отговарят на целта на дисертационния труд да се синтезират инхибитори на ангиотензин-превръщащия ензим с потенциално приложение в биомедицината.

Собствените резултати са представени на 33 страници, онагледени са с 28 фигури и 4 таблици. Всичко това допринася за достоверността на експерименталния

материал, върху който се градят приносите на дисертационния труд. Собствените резултати са обяснени с помощта на данни от литературата.

**ПРИНОСИТЕ** обобщават получените от докторантката оригинални експериментални данни. Представените постижения в дисертационния труд са научни и научно-приложни. С приносен характер са получените данни, че синтезираните пролинови пептиди са с изразено антихипертензивно действие и биха намерили потенциално приложение за превенция и терапия в медицината и като хранителни добавки. Оригинална е разработената процедура за твърдофазен синтез на нови късоверижни пептидни последователности, неописани досега в литературата и доказани като инхибитори на ангиотензин-превърщащия ензим

В заключение това е един сериозен, трудоемък, с използване на много експериментални методики дисертационен труд, който заслужава уважение.

## **6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта**

Асистент Боряна Якимова лично участва в проведеното дисертационно изследване. Приносите на дисертационния труд, отбелязани от докторантката, са нейно дело, получени с подкрепата и съдействието на научния ръководител професор доктор на науките Иванка Стойнева. Резултатите от проучванията на Якимова във връзка с дисертацията са обобщени в 4 научни статии в съавторство, в две от които докторантката е първи автор. Отлично впечатление прави факта, че всички статии са публикувани в списания с импакт-фактор, което ги прави „видими“ за международната научна общност. Докторантката е представила резултати, получени при разработването на дисертационния си труд на 14 научни форуми в България и чужбина.

## **7. Автореферат**

Авторефератът е написан на 47 стандартни страници и напълно съответства на съдържанието на дисертационния труд. От автореферата може да се добие представа за направеното научно изследване. Оформен е много добре и е богато онагледен с 38 фигури и 6 таблици. Включени са всички основни за дисертационния труд резултати, изводите и приносите от разработването на дисертацията.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Представеният за защита дисертационен труд на тема: „Дизайн и синтез на биологично активни пептиди като потенциални инхибитори на ангиотензин

превръщащия ензим (ACE I)“ е достатъчен по обем, методиките са адекватно подбрани и трудът заслужава положителна оценка. Дисертационният труд съдържа оригинални научни и научно-приложни резултати, които са популяризирани чрез добре оформени научни статии. Получените резултати представляват интерес и за клиничната практика.

Дисертационният труд показва, че докторантката Боряна Красиминова Якимова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“ като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване. Представените резултати и научни публикации във връзка с дисертационния труд напълно съответстват на специфичните изисквания, отразени в Регламента за придобиване на образователната и научна степен „доктор“, неразделна част от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в Института по органична химия с Център по фитохимия, БАН и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за неговото приложение.

Предвид 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 асистент Боряна Красиминова Якимова в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, Професионално направление 4.2. „Химически науки“, докторска програма „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“.

**Изготвил становището:**

Проф. д-р Рени Калфин