

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р **Тамара Иванова Пайпанова**, ИМБ - БАН
член на научното жури в конкурс за заемане на академичната длъжност

ДОЦЕНТ по научната специалност 4.2. „Химически науки (Органична химия)”, обявен от ХТМУ
София в ДВ бр. 35 от 08.05.2012 г.

Относно: научната, научно-приложната и професионално-академичната дейност, представена от участника в конкурса **д-р инж. ПЕТЪР ТОДОРОВ ТОДОРОВ**, главен асистент в Катедра „Органична химия”, ХТМУ – София.

Обобщени данни за научната продукция и дейността на кандидата.

1. Обща част.

За участие в конкурса за **доцент** по научната специалност „Химически науки (Органична химия)”, обявен за нуждите на Катедра „**Органична химия**”, при ХТМУ - София е подал документи единствен кандидат гл. асистент д-р инж. **Петър Тодоров Тодоров**. Прегледът на документите показва, че процедурата по разкриване и обявяване на конкурса е спазена и документите са подготвени съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ и Правилника за неговото прилагане.

2. Научни трудове.

Според представения списък на научните трудове, д-р Тодоров участва в конкурса с **23** публикации, от които **16** са отпечатани в авторитетни периодични издания с общ **ИФ 28.423**, а броят на забелязаните цитати е **42**. Д-р. Тодоров участва в конкурса и с **4** работи отпечатани в пълен текст в поредици и **1** учебно помагало „Записки по органична химия”. В **12** от трудовете той е първи автор, в **8** е втори, а в останалите е трети автор. Както публикациите на д-р. Тодоров, така и учебното помагало са стриктно в областта на органичната химия и напълно отговарят на профила на обявения конкурс. Основните научни достижения на д-р. Тодоров са свързани с изясняване на различни аспекти от свойствата, функцията и анализа на биологично активни вещества. Представените трудове биха могли да се подразделят в две основни групи, а именно: а) **Синтез, и охарактеризиране на производни на спирохидантоини и хидантоини; α -аминофосфонови киселини и пептиди получени на основаа на спирохидантоини; б) Синтез, спектрално охарактеризиране и изследване на биологичните свойства на α -аминофосфонови киселини и пептиди с тяхно участие.**

Първата група трудове са посветени на синтеза, спектралното охарактеризиране и изследване на биологичните свойства на производни спирохидантоини и хидантоини. Известно е, че спирохидантоините намират широко приложение във фармацевтичната промишленост. Те също така представляват интерес като изходни продукти за синтеза на непротеинови аминокиселини и пептидни миметици. Тодоров синтезира и охарактеризира редица техни производни. Определена е кристалната структура на 3-аминоциклохептанспиро-4'-имидазолидин-2',5'-дион и 3-аминоциклооктанспиро-4'-имидазолидин-2',5'-

дион и е установено е, че и в двете съединения молекулите са съединени чрез N-H.....O и N-H.....N взаимодействия, дължащи се на полярната хидантоинова група, образувайки слоеста структура. получава също така и модифициран с аминокиселини 3-амино-5,5-диметилхидантоин.

Към втората група изследвания на д-р Тодоров могат да се отнесат тези свързани с получаване и изучаване на биологичните свойства на α -аминофосфонови киселини и на пептиди с тяхно участие. За първи път е изследван кластогеният и антипролиферативен ефект на новосинтезираните аминокиселини съединения. Установената корелация между умерения кластогенен ефект и ниските стойности на митотичния индекс, което дава основание за провеждане на нови изследвания, върху туморни клетъчни линии с оглед установяване на очаквано противотуморно действие на тези съединения. Резултатите от цитотоксичните изследвания показват, че новите аминокиселини проявяват противотуморната активност, съчетана с ниска кластогенност. Получените резултати са окуражаващи и показват, че въвеждането на фосфонатна група в молекулата на съответните циклични аминокиселини води до възникване на противотуморна активност, а нарастването на молекулната маса, респективно на големината на циклоалкановия пръстен в молекулата на изследваните аминокиселини, води до повишаване на противотуморна активност.

Някои от изследванията на д-р Тодоров проведени във Франция по време на шестмесечната му специализация (post-doc), са свързани с получаване на рацемични и оптично активни пространствено запречени N-фосфоноалкилбициклични β -амино киселини, с оглед приложението им като потенциални противотуморни средства. На новополучените съединения е определен цитотоксичния им ефект *in vitro* спрямо HT-29 (човешки колоректален карцином), MDA-MB-231 (рак на гърдата), HepG2 (човешки чернодробни карцином), HeLa (рак на маточната шийка), и Lep3 (нормални човешки диплоидни клетки като контрола) клетъчни линии. Всички изследвани съединения показват концентрационно-зависима цитотоксична активност, различна в зависимост от вида на клетъчната линия и концентрацията на съединенията.

Един от същественият приноси в научните изследвания на д-р Тодоров е този посветен на ендогенните опиоидни миметици. При тези изследвания акцентът е насочен върху разработването на условия за твърдофазен синтез на нови ноцицептинови аналози. Синтезирани са аналози на Ac-Arg-Tyr-Tyr-Arg-Trp-Lys-NH₂ и N/OFQ(1-13)NH₂, модифицирани в N-края с 1-[(метоксифосфоно) метиламино]циклоалканкарбоксилни киселини. Проведени са *in vitro* и *in vivo* изследвания за установяване на техните аналгетични ефекти. От *in vitro* скринингови изследвания за агонистична активност върху електрически предизвикани съкращения на гладко-мускулни сегменти от простатичната част на *vas deferens* от плъх е показано, че замяната на аргинина в първа позиция с аминокиселин фосфонат намалява значително афинитета на лигандите към NOP рецептора, а увеличаването на пръстена (от 5 до 8 въглеродни атоми) допълнително намалява както активността така и селективността. Това дава основание на Тодоров и съавтори да допускат, че инхибирането на гладко-мускулното съкращение при съединенията със заместен Arg¹ се дължи на взаимодействия на тези пептидни аналози с класическите опиоидни рецептори (δ , μ , κ), а не с ноцицептиновия рецептор. Ноцицептивните ефекти на N-модифицирани хексапептидни аналози са изследвани и *in vivo* посредством два теста, въвеждащи механо- и терморелепторите в присъствието на налоксон (Nal) и JTC-801(NOP рецептор антагонист). Резултатите показват, че: включването на 1-[(метоксифосфоно) метиламино]циклоалканкарбоксилна киселина в позиция 1 от молекулата на H-Arg-Tyr-Tyr-Arg-Trp-Lys-NH₂ увеличава аналгетичния ефект, а увеличаването на пръстена (8 атома) води до намаляване на този ефект. Аналгетичният ефект е по-изразен в съединението, в което Arg в позиция е запазен. Установено е, че JTC-801 инхибира аналгетичния ефект в PP тест, докато Nal предизвиква хипералгезия. Тодоров и съавтори допускат участието на ноцицептин и опиоид невромедиаторните системи в механизма на действие по време на остра болка.

Аналозите на N/OFQ(1-13)NH₂ са изследвани в *in vitro* експерименти за установяване на агонистична активност, върху изолирани електрически стимулирани гладко-мускулни препарати от *vas deferens* на плъхове порода Wistar. Установено е, че селективността на пептидите към NOP рецептора, съдържащи 1-[(метоксифосфоно)метиламино] циклоалканкарбоксилни киселини от към N-края на Phe не се променя. Тези резултати имат фундаментален и практически характер. Подобни изследвания ще допринесат за изясняване особеностите на системата ноцицептин/ноцицептинов рецептор.

Получените резултати от изследванията на д-р Тодоров са представени с **22** постерни съобщения на научни форуми в чужбина и България.

3. Научни проекти.

Д-р Тодоров е бил ръководител на **2** научно-изследователски проекта и участник в **4** проекта финансирани от MOMH и НИС, ХТМУ – София.

4. Педагогически опит.

В Катедра „Органична химия“ на ХТМУ – София д-р Тодоров изнася лекции по „Органична химия“ на студенти редовно и задочно обучение от специалностите НХТ, БТ, ХИ и ЕК. Той води лекции по „Органична химия – II част“ на студенти редовно и задочно обучение от специалностите ОХТ и БТ. Общата му учебна натовареност за последните четири академични години е **247 часа**.

П. Тодоров води практически и семинарни занятия по „Органична химия“ със студенти бакалаври от всички специалности.

Д-р Тодоров е отговорник по учебната дейност на катедра „Органична химия“ от 2010 г. и е член на комисията по дипломни защиты към катедра „Органичен синтез и горива“.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Всичко казано по-горе очертава **д-р ПЕТЪР ТОДОРОВ ТОДОРОВ** като едни опитен и компетентен преподавател в областта на органичната химия. Той е творческа личност с подчертани научни интереси и със значителен опит в организирането и провеждането на научни изследвания. Както публикациите на д-р Тодоров, така и провежданите лекционни курсове и подготвените във връзка с тях учебно помагало са стриктно в областта на органичната химия и напълно отговарят на профила на обявения конкурс. Той отговаря на всички изисквания за придобиване на научното звание „**Доцент**“ както на Закона за академичното развитие в РБ, така и на вътрешните правилници на ХТМУ- София.

Имайки предвид всичко това, си позволявам да препоръчам убедено на уважаемото Научно жури **да муго** присъдят.

23.08.2012 г.
София

Член на журито:

(доц. д-р Тамара Пайпанова)