

РЕЦЕНЗИЯ

на материалите, представени за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност (АД) „професор“, по професионално направление 4.2. Химически науки (*Аналитична химия*), обявен в Държавен вестник бр. 103 от 12.12.2023 г. (стр. 118) за нуждите на Факултет по химия и фармация (ФХФ) на Софийския университет „Св. Климент Охридски“

Единствен кандидат в конкурса е **доц. д-р Галина Георгиева Генчева – Кисьовска**;
Galina Gencheva; ORCID: 0000-0003-1696-1589; Scopus ID: 6701758294

Обща характеристика на постъпилите материали и кандидата. Със заповед № РД-38-12/10.01.2024 г. на Ректора на СУ "Св. Климент Охридски", проф. Георги Вълчев, съм определена за член на научно жури по настоящия конкурс. Представените материали са в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото приложение в СУ и препоръчителните критерии на ФХФ-СУ по ПН 4.2. Химически науки. Справката на посочените изисквания при заемане на АД „професор“ показва, че кандидатката изпълнява необходимия минимум по всички показатели на групите (А, В, Г, Д, Е, Ж) и събира **1077.6** т. при общ изискван минимум 760 т. Няма данни и не са постъпили сигнали за плагиатство по представените документи (научни трудове) за конкурса (съгл. чл. 26, ал. 4).

Галина Генчева завършва висшето си образование във ФХФ при СУ с магистърска степен по Неорганична и аналитична химия през 1986 г., а през 1993 г. тя придобива образователната и научна степен „доктор“ по ПН 4.2 Химически науки, специалност „Аналитична химия“. С наличие на докторска степен, кандидатката изпълнява показател „А“ (**50 т.**). В последователното си кариерно развитие в областта на Аналитичната химия, като хоноруван асистент (1992-1996 г.), главен асистент (1996-2004) и от 2004 г. - доцент в катедра „Аналитична химия“ при ФХФ-СУ, д-р Генчева има натрупан 28 години трудов стаж по специалността. Тя и екипът, който ръководи е достоен последовател на школата по координационна химия в катедрата. По време на научната си кариера кандидатката провежда три специализации: две в Сарландски университет, Саарбрюкен, Германия и една в Институт по Обща и неорганична химия, Университет в Мюнстер, Германия. Научната дейност на доц. Генчева след 2007 г. е тясно обвързана с изпълнението на **11 проекта**: два международни, три към ФНИ-МОН и шест към ФНИ-СУ. Тя има натрупан административен опит като ръководител на Учебно-научната лаборатория по Молекулна спектроскопия за структурен анализ в катедра „Аналитична химия“ и заслуги за утвърждаване на тази лаборатория, член е на Общото събрание на факултета и по настоящем е заместник-декан по управление на качеството, акредитация и връзки с работодатели.

Научно-изследователска дейност. В досегашната си научно-изследователска дейност, доц. Генчева е съавтор в **52 научни статии**, 38 от тях публикувани в индексирани списания в базата данни SCOPUS и други 2 в базата данни Web of Science. Към момента на оформяне

на документа, общият брой **цитирания** на публикациите е **171**, h-индекс 8 (SCOPUS) (без автоцитирания на всички съавтори).

В настоящия конкурс, доц. Генчева-Кисьовска участва с **21 оригинални научни труда и един патент**, които изключват публикации от докторския ѝ труд и конкурса за доцент (2004 г.). Статиите съответстват тематично на конкурса по НС „Аналитична химия“ и са публикувани в престижни реферирани списания като *Journal of Inorganic Biochemistry* (IF = 3.3), *International Journal of Molecular Sciences* (IF = 5.6), *Pharmaceutics* (IF = 5.4), *Investigational New Drugs* (IF = 3.5) и др., което е признание за значимостта на научните изследвания в областта на биокоординационната и аналитичната химия. От списъка статии за участие в процедурата, **18** са публикувани в реферирани и индексирани научни издания, по една в неиндексирано издание, в сборник с редактор и в специална книжка с абстракти от конгрес. Научните публикации, разпределени по квартали (за годината на публикуване) и точки, са както следват: **6 в Q1** (150 т.), **3 в Q2** (60 т.), **2 в Q3** (30 т.), **6 в Q4** (72 т.) и **1 с SJR** (10 т.). С публикационната си активност, доц. Генчева изпълнява минималните критерии: 1) по ГП „В“ за хабилитационен труд върху 4 научни статии с Q1 (изисквани 100 т./изпълнени **100 т.**); по ГП „Г“ за научни трудове и патенти (изисквани 220 т./изпълнени **247 т.**); 3) по ГП "Д" за 64 цитирания в SCOPUS на включените публикации в конкурса (без автоцитирания на съавтори) (изискувани 120 т./изпълнени **128 т.**). В 11 от научните статии по конкурса, д-р Генчева е кореспондиращ автор като на две от тях е и първи автор.

В изпълнение на изискванията по конкурса за АД „професор“, д-р Генчева е представила *хабилитационен труд* на тема «**Инструментални методи за определяне на молекулна структура - приложение при моделиране на неklasически противотуморни препарати**». Така, авторът очертава научния си принос в едно мащабно и комплексно изследване посветено на разработването на ефективни противотуморни лекарства с висока селективност и ниска токсичност на базата на метални комплекси с органични молекули. Доц. Генчева има водеща роля при определяне на концепцията, моделиране на реакционните схеми, прилагане на експериментални и теоретични подходи за анализ на новосинтезираните комплексни съединения, интерпретиране на данните и оформяне на резултатите в публикациите. Идеята, залегнала в избора на лигандите (природен хематопорфирин IX (*Hp*) и 1,3,5-триамино-1,3,5-тридеокси-*цис*-инозитол (*цис*-2,4,6-триаминоциклохексан-1,3,5-триол) (*taci* - аналог на биомолекулата *цис*-инозитол)) и металните йони (платинови, паладиеви, златни, медни и железни), както и за провеждане на насочения комплексообразователен процес се основава на известни зависимости между структурата, механизма и противотуморната активност. Отличното познаване на тенденциите в разработването на селективни противоракови препарати и необходимите свойства, които те трябва да притежават, за да проявят противотуморна активност съчетани с високата компетентност в координационната химия позволяват на доц. Генчева да определи равновесията в реакционната система и да контролира процесите на комплексообразуване с промяна на изходните реагенти, разтворител, киселинност на средата и съотношение метал:лиганд. Протичащите във времето сложни процеси на

депротониране в разтвор, комплексообразуване и окислително-редукционни, както и геометричната и електронната структура на комплексите в твърдо състояние и в разтвор са анализирани и доказани посредством подобрени инструментални методи: спектроскопски - UV-Vis в разтвор и дифузно-рефлексионна спектроскопия в твърдо състояние; ^{13}C и ^1H ядрено магнитен резонанс (ЯМР) в разтвор и твърдофазен ЯМР за диамагнитни комплекси; електронен парамагнитен резонанс (ЕПР) за парамагнитни комплекси; вибрационна спектроскопия (ИЧ и Раман); рентгенова фотоелектронна спектроскопия (РФС) и елементен анализ; термогравиметрия; диференциална сканираща калориметрия; рентгенова дифракция; магнитни измервания.

Разработени са две серии метални комплекси с двата биолиганда като нови лекарствени формули с потенциални фармакологични свойства. Първата група включва 11 нови комплексни съединения на хематопорфирин IX, който е O и N полиидентатен лиганд с варираща способност за комплексообразуване с металните йони, благоприятстващ редокси процеси, с протолизни свойства и функция за насочващ агент за селективна доставка на лекарството и металните йони - Pt(III), Pd(III), Au(II), Cu(II), Fe(II) и Fe(III), характеризиращи се с подходяща кинетична инертност и термодинамична стабилност.

1) С използване на различни изходни вещества във водно-алкална среда, присъствие на кислород от въздуха, разсеяна светлина и различни молни съотношения Pt:Hr са получени, изолирани и охарактеризирани три моноядрени парамагнитни комплекса на Pt(III) с Hr: *cis*-[Pt(NH₃)₂(Hr-_{3H})(H₂O)₂].H₂O (Pt1), с бидентатно координиране на два съседни пиролни N-атома и две NH₃-молекули в *cis*-положение; [Pt(Hr-_{3H})(H₂O)₂].H₂O (Pt2) със симетрична координация на лиганда към Pt(III) чрез четирите пиролни N-атома в порфириновия макроцикъл; [Pt((O,O)Hr-_{2H})Cl(H₂O)₃] (Pt3), където Hr е бидентатно координиран чрез два O-донорни атома на карбоксилите групи от страничните вериги на заместителите. (публ. 3, 4, 10)

2) В подхода за настройване на металните комплекси за ефективни противотуморни лекарства са включени комплекси на Pd(III) с Hr по аналогия с Pt(III) комплексите. Изолирани са два парамагнитни паладиеви комплекса и е предсказана тяхната молекулярна структура: моноядрен комплекс [Pd(Hr-_{2H})Cl(H₂O)].H₂O със симетрична координация на лиганда към Pd(III) чрез четирите пиролни N-атома в порфириновия макроцикъл (наподобяващ Pt2) и нов тип диядрен [Pd₂(Hr-_{3H})Cl₃(H₂O)₅].2PdCl₂ комплекс с бидентатно координиран Hr чрез два съседни пиролни N-атома към единия Pd(III) и бидентатно чрез два O-донорни атома на карбоксилите групи към втория Pd(III) йон. (публ. 11, 16)

3) Златните съединения са широко използвани за лекарства и това определя изследователския интерес на доц. Генчева към комплексообразуването между Au(III) и Hr. Получен е парамагнитен AuHr-_{2H}.2H₂O комплекс с тетраидентатно координиран лиганд към златния йон чрез пиролните N-атома в порфириновия пръстен. В процеса на комплексообразуване и с активната роля на депротонирания Hr-_{2H} лиганд протича окислително-редукционен процес и редукция на Au(III)→Au(II) за разлика от Pt(II)/Pd(II), които се окисляват до Pt(III)/Pd(III). (публ. 1, 6)

4) Изучено е комплексообразуването на *Hr* с есенциалните елементи мед (Cu(II)) и желязо (Fe(II) и Fe(III)) във водно-основна среда и/или и среда на оцетна киселина-вода и ледена оцетна киселина. В разтвор е установено, че комплексообразуването протича с редукция на Cu(II), но в твърдо състояние е изолиран парамагнитен моноядрен комплекс $[Cu(Hr_{2H})_2 \cdot 2H_2O]$, с тетрадентатно N-координиран лиганд. При вариране на реакционните условия са синтезирани 4 комплекса *Hr*-Fe(II)/Fe(III)) и е предсказано, че лигандът координира чрез пиrolните N-атоми като образува металопорфиринов или тип SAT (sitting-atop) комплекси. (публ. 4, 5, 9)

Втората група обхваща два нови комплекса на Pt(IV) с лиганда *taci*, с проектирана структура на «некласически» цитостатик. Синтезирани и изолирани са два нови комплекса на Pt(IV) с N-тридентатния лиганд *taci*, *fac*-[Pt(*taci*)₃]I и *bis*-[Pt(*taci*)₂](CO₃)₂. Определените кристалографски структури показват, че лигандът координира тридентатно към Pt(IV) през трите NH₂ групи. Вибрационното поведение на *taci* и неговите платинови комплекси е анализирано с помощта на квантово-химични изчисления и са установени вибрациите, които са чувствителни на начина на лигандното координиране.

С ЕПР, магнитна възприемчивост, ИЧ и фотоелектронни измервания е анализирана стабилността на изследваните комплекси в полярни разтворители и водно-основна среда и е доказано, че степента на окисление на металния йон, начина на координиране на лигандите *Hr* и *taci* и координационният полиедър, установени в твърда фаза, се запазват в разтвор с времето и с повишаване на температурата. Хидролизните процеси са изучени в симулирана физиологична среда и при различни фактори с помощта на ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопия. Показано е, че хидролизата не засяга лигандите *Hr* и *taci*, а само монодентатните лиганди. Изведени са зависимости между спектралните характеристики и електронната и геометрична структура на металните комплекси, които са добра основа за изясняване на механизма на противотурна активност.

Фармакологичните свойства на металните комплекси с предложения дизайн са доказани с биологични тестове, включващи оценка на антипролиферативна активност, ефект на програмирана клетъчна смърт и изследвания върху механизми на противотуморно действие по отношение на ДНК-платиниране, възстановяване на повредите в ДНК-молекулите, оценка на обща токсичност, ефект върху резистентни клетъчни линии и др., както и сравнителна оценка с механизмите на референтното лекарство цисплатин. (публ. 3, 6, 10, 11, 12, 16, 21) Благодарение на порфириновия лиганд, хематопорфириновите комплекси ефективно се натрупват в злокачествените клетки като е постигната по-голяма селективност и много по-ниско изразена токсичност към здрави клетки (НЕК-293Т) в сравнение с цисплатин. Новите комплекси имат изразена цитотоксична активност при избрани клетъчни линии съизмерима с тази на цисплатин и при злокачествени клетки от определени клетъчни линии, те я надвишават. Намерено е, че по-високата кинетична инертност на комплексите Pt(III)-*Hr* при реакциите на лигандно заместване в сравнение с цисплатин благоприятства по-ниската обща токсичност и за постигане на максимална ефективност е необходим по-дълъг период на действие. Успех в дизайна на новите структурни модификации са 3 комплекса с изявени фармакологични свойства: това са

металопорфириновият комплекс на Pt(III) с *Hp*, диядреният комплекс на Pd(III) с *Hp* и комплексът на *taci*:Pt(IV)=1. Установено е, че за оптимизиране на противотуморната активност са важни, както типа метал и лиганд, така и координационния полиедър. За металните комплекси с хематопорфирин IX координирането в порфириновия пръстен е благоприятстващ фактор и те се характеризират с различен от цисплатин механизъм на действие, което открива нови перспективи в лечението на ракови клетки. Новоконструираните метални комплекси са специфично ефективни към определени клетъчни линии, за които цисплатин е резистентен, което определя потенциала им за специфични терапии.

Част от научно-изследователската работа на доц. Генчева (*публ. 2, 8, 15*) е посветена на изследване на координационната способност на фосфиноксидни лиганди към метални йони и предсказване на структурата на получените комплекси с рентгенова дифракция и спектроскопски методи. В съвместните изследвания, доц. Генчева има принос а) в определяне на структурата на 4 комплекса на (аминоалкилоксиметил)диметилфосфин оксиди с Pd(II) йони посредством сравнителен ИЧ анализ; б) в охарактеризирането на серия нови моноядрени и полиядрени координационни съединения на Cu(II) с бис((диметилфосфинил)метил)амин, получени при различни реакционни условия; в) в теоретичното и експериментално изследване на координационната способност на 1,4-бис(диметилфосфинилметиленокси)бензен с анализ на локализацията на неподделените електронни двойки на етерните и фосфиноксидните O-атоми и предсказване на разликата в реактивоспособността им.

С методите на вибрационната спектроскопия (Раман и ИЧ), доц. Генчева разработва изследователски подход за охарактеризиране на нови графенови материали за биомедицински цели и природни продукти (билки). Със спектроскопски анализ е извлечена информация за състава, наличието на O-съдържащи функционални групи на повърхността и дефекти при редукция и функционализиране на графено-оксидните наночастици с метоксиполи(етиленгликол)амин или при РЕГилян нанографен оксид. (*публ. 18, 19*) Въз основа на ИЧ спектроскопско изследване на биоматериали адсорбирали Cu(II) се установява отсъствие на комплекс между металния йон и повърхностните функционални групи на биоматериалите и се заключава, че задържането на медните йони на повърхността е в резултат на физисорбция. (*публ. 17*)

В три публикации (*7, 13, 14*) доц. Генчева демонстрира компетентност в определянето и интерпретацията на структурни характеристики от рентгеново дифракционния анализ. Нейният принос се изразява: а) в получаването и охарактеризирането на нов полиморф на *cis, fac*-RuCl₂(DMSO-S)₃(DMSO-O); б) в анализа на кристалната структура и интерпретация на спектроскопските характеристики на 3-метилпиридазиниевия хидрогенкварат; в) в определяне на параметрите на кристалографска решетка и пространствена група на симетрия на съединението 3-(2-(дифенилфосфорокси)фенил)-4-оксо-1-фенил-3,4-дихидро-хиназолин-1-иев перхлорат.

Учебно-преподавателската дейност на доц. д-р Генчева-Кисъовска е впечатляваща. Тя включва разработване и провеждане на 6 лекционни курса и 6 практически занятия по

бакалавърска програма с брой часове лекции 320 ч. и упражнения 162 ч. Доц. Генчева е съавтор на учебник за 12 клас “Химия и опазване на околната среда” (модул 4 «Методи за контрол и анализ на веществата»); на ръководство «Задачи по аналитична химия, Процеси и използването им в химичните методи за анализ» и на защитен патент. По тематиката на нови координационни съединения с потенциал за противотуморни препарати са защитени три дисертации под ръководството (и съръководството) на доц. Генчева. Под нейно ръководство успешно са защитени 5 бакалавърски и 4 магистърски дипломни работи. В резултат на активната учебно-преподавателска и проектна дейност, кандидатката докладва по ГП „Е“ изпълнени **270.6** т. (при изисквани 150 т) и по ГП „Ж“ изпълнени **282** т. (при изисквани 120 т.).

Основен принос в дългогодишната изследователска работа на доц. Генчева и ръководения от нея екип е пионерният дизайн на „некласически“ структури на метални комплекси с алтернативни на цисплатин фармакологични свойства. Успешните резултати са благодарение на прецизиране на реакционните условия за насочен синтез и детайлното охарактеризиране на структурите, кинетичните и термодинамични свойства на металните комплекси с умелото прилагане и задълбочено познаване на възможностите на редица инструментални методи. В заключение, научните приноси, успешно изпълнените научни проекти, публикационната и учебно-преподавателска активност на доц. д-р Галина Генчева-Кисъовска доказват, че тя е висококвалифициран и утвърдил се учен в областта на аналитичната и биокоординационната химия, което напълно отговаря на научната специалност “Аналитична химия“ на конкурса за „професор“. Представеният анализ на материалите по конкурса и личното ми впечатление за кандидатката като задълбочен и критичен учен ми дават основание убедено да гласувам с „да“ и препоръчвам на Научното жури да предложи на Факултетния съвет на ФХФ при СУ, доцент д-р Галина Георгиева Генчева–Кисъовска да бъде избрана на академичната длъжност **„професор“** във ФХФ при СУ по професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност „Аналитична химия“.

19.04.2024
гр. София

Рецензент:
Ивелина Георгиева, проф. д-р, ИОНХ-БАН