

РЕЦЕНЗИЯ

върху дисертационен труд
на тема „Комбиниран подход при изследване свойствата на метални комплекси на
биологично активни съединения“
представен от магистър-фармацевт Николай Найчев Петков
за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ по професионално
направление 7.3 Фармация, докторска програма „Фармацевтична химия и
фармацевтичен анализ“

Рецензент: Доц. Христо Цачев Цачев, д.ф., катедра Фармацевтична и приложна органична химия към Факултета по химия и фармация на Софийски университет „Св. Климент Охридски“

Основание: Заповед № РД-38-700 от 18.11.2025 г. и Заповед № РД-38-734 от 05.12.2025 г. на Ректора на Софийски университет „Св. Климент Охридски“.

Кратки данни за докторанта

Николай Найчев Петков е роден на 07.03.1996 г. През 2019 г. придобива магистърска степен по фармация, а през 2021 г. – магистърска степен по лекарствена химия от Софийски университет „Св. Климент Охридски“. Професионалният му път включва позиция на първо ниво изследовател (2021), асистент по аналитична химия (2022–2023) в катедра Аналитична химия на Факултета по химия и фармация, както и настояща длъжност старши експерт в Централна митническа лаборатория на Агенция „Митници“ (от 2024 г.). Зачислен е като редовен докторант на 01.02.2023 г., преминава към задочна форма от 07.05.2024 г. и е предсрочно отчислен с право на защита на 07.11.2025 г. под научното ръководство на проф. дн Ивайла Панчева-Кадрева и доц. д-р Диана Чешмеджиева. Положил е всички изпити по индивидуалния учебен план с отлични оценки (всички 6.00), включително изпит по специалността, английски език и профилиращи дисциплини като симетрия на молекулите и кристалите, рентгенофлуоресцентен анализ, радиоактивни изотопи, радиохимия, рамановата и мьосбауерова спектроскопия. Професионалният и академичен опит на докторанта демонстрира солидна подготовка в областта на координационната и спектроскопска химия, директно релевантна за темата на дисертацията.

Актуалност на темата

Темата на дисертационния труд е актуална за съвременната фармацевтична и медицинска химия. Полиетерните йонофорни антибиотици (монензин, салиноомицин) са широко използвани във ветеринарната медицина, но през последните години привличат значителен интерес поради доказан потенциал като антимикубни и антипролиферативни агенти. Координацията им с преходни и редкоземни метали (Cs(I), Hg(II), Zn(II), Fe(III), Ce(III/IV)) може да модифицира бионаличността, селективността и терапевтичния ефект на лигандите.

Дисертационният труд се отнася до комбиниран експериментален и теоретичен подход за изследване на нови метални комплекси на монензин и салиноомицин, включително структурно охарактеризиране, спектроскопски свойства и биологична активност. Тези изследвания са пряко свързани с търсенето на нови антимикубни и противоракови кандидати в условията на нарастваща резистентност към съществуващи лекарства и са в унисон с регулаторните приоритети на ЕМА и FDA за разработване на нови терапевтични стратегии.

Структура и общо съдържание на дисертационния труд

Дисертационният труд има обем 204 страници, включва 98 фигури, 31 таблици и 197 литературни източника. Структурата е класическа и последователна, но с ясно изразена вътрешна логика – от идентифициране на проблемите в литературния обзор през системно изпълнение на задачите до описване, обсъждане и заключения относно резултатите. Всяка експериментална глава е мотивирана от предходния анализ, а теоретичните модели служат за потвърждаване и обяснение на наблюдаваните свойства. Това създава убедителна взаимовръзка между частите, като резултатите от една подглава често се използват като основа за следващата.

- **Глава 1 (Увод, стр. 2–4)** – Кратко, но убедително обосноваване на темата чрез актуални данни за антибиотичната резистентност и онкологичните заболявания, с акцент върху потенциала на металните комплекси за преодоляване на тези предизвикателства.
- **Глава 2 (Литературен обзор, стр. 5–36)** – Обширен преглед, който не само събира данни, но и критично идентифицира неизследвани аспекти: липса на данни за комплекси с големи катиони като Cs(I), ограничени изследвания на Ce(IV) и Fe(III)-кълстери с полиетерни йонофори. Това директно мотивира избора на металите в експерименталната част.

- **Глава 3 (Цел и задачи, стр. 37)** – Целта е ясно дефинирана, а задачите са последователни и логично свързани – от изучаване на координацията с различни метали към биологична оценка.
- **Глава 4 (Материали и методи, стр. 38–51)** – Подробно и прецизно са описани, което е основание да бъдат приемани, като възпроизводими. Комбинацията от класически (IR, NMR) и модерни методи (Мъосбауерова спектроскопия, XPS, DFT, молекулна динамика) е обоснована с необходимостта да се получи висока степен на достоверност за структурите в твърдо състояние и в разтвор.

Глава 5 (Резултати и дискусия, стр. 52–148) – Най-съществената част, където докторантът демонстрира задълбочен научен подход чрез системно приложение на спектроскопски и изчислителни методи за изясняване на координационните механизми. Лигандите монензин и салиноомицин действат предимно бидентатно чрез депротинирана карбоксилна група ($-\text{COO}^-$) и терминален хидроксил, с допълнително участие на етерни кислородни атоми за образуване на хидрофилна кухня около катиона, което позволява получаване на неутрални или смесено-лигандни комплекси с висока стабилност.

– **5.1 Комплексообразователна способност на монензин А към Cs^+ йони:** Изборът на цезий(I) е мотивиран от необходимостта да се изследва капацитета на полиетерния кавитет за координация на големи алкални катиони (йонен радиус на $\text{Cs}^+ \sim 1.67 \text{ \AA}$), които обикновено не образуват стабилни мономерни комплекси с монензин, поради несъответствие в размера. Докторантът синтезира диядрен комплекс $[\text{Mon}_2\text{Cs}_2]$ чрез реакция на сребърен монензинат с Cs-соли до получаването на монокристали.

Структурата разкрива два Cs^+ йона, мостово свързани от два монензинатни аниона, с координационно число 10 (осем етерни кислорода плюс два от карбоксилатни групи). Спектралните данни (IR: асиметрични и симетрични валентни трептения на COO^- около 1560 и 1410 cm^{-1} ; XPS: Cs 3d пикове; NMR: значителни промени в химичните отмествания на полиетерните протони) и молекулната динамика (в метанол и хлороформ) показват пълна дисоциация в полярни среди до мономерни видове. Този резултат подчертава критичната зависимост на стабилността от разтварящата среда – фундаментален аспект за йонофорната функция, с теоретично значение за дизайна на селективни преносители и практически – за разбиране на йонния транспорт в биологични системи с варираща полярност.

– **5.2 Комплексообразуване на MonNa с Hg(II) и Zn(II) йони:** Мотивацията е да се моделират взаимодействията с токсични (Hg(II)) и есенциални (Zn(II)) двувалентни

метали, които могат да конкурират натриевия катион в кавитета или да се координират външно. Получени са неутрални хетероядрени смесено-лигандни комплекси $[\text{Hg}(\text{MonNa})_2(\text{SCN})_2]$ и $[\text{Zn}(\text{MonNa})_2(\text{NCS})_2]$, където Na^+ остава в кавитета, а външният метал се свързва амбидентатно чрез тиоцианатни групи (S-свързан за Hg, N-свързан за Zn). Липсата на монокристали е преодоляна чрез прахова рентгенова дифракция с рафиниране по метода на Rietveld и Monte Carlo симулации за структурно моделиране (HgS_2O_2 и ZnN_2O_2 координационни мотиви). IR и NMR данни потвърждават запазване на кавитетното свързване на Na^+ и външно координиране чрез тиоцианат (SCN^- за Hg – S-свързан; NCS^- за Zn – N-свързан) и карбоксилатната група. Резултатите имат токсикологично значение (потенциал за Hg-детоксикация чрез йонофори) и биофармацевтично – за модулация на Zn-зависима антибиотична активност.

– **5.3 Монензинатни и салиноомицинатни комплекси с $\{\text{Fe}_3(\mu_3\text{-O})\}^{7+}$ ядро:** Изборът на Fe(III) е обоснован с интереса към оксо-центрирани тринуклеарни клъстери като модели на бионеорганични железни депа (аналогични на феритин и хемоцианин). Получени са неутрални триядрени комплекси $[\text{Fe}_3(\mu_3\text{-O})(\text{Mon/Sal})_3(\text{OH})_4]$ с централно μ_3 -оксидно мостово звено. Термичен анализ (TG-DTA/MS), IR/Raman (Fe-O валентни трептения около 600 cm^{-1}), EPR (сигнали за high-spin Fe^{3+} , $S=5/2$) и Мьосбауерова спектроскопия (асиметрични квадруполни дублети, свидетелстващи за наличието на две различни координационни среди на Fe(III): октаедрална $\text{Fe}[\text{O}_6]$ и петкоординирана $\text{Fe}[\text{O}_5]$) детайлно характеризират структурата. DFT моделиране (с калибрани функционали) потвърждава геометрията, електронната структура и спектроскопските параметри. Това е първо описание на такива клъстери с полиетерни йонофори, с теоретично значение за разбиране на железния метаболизъм и практически – за потенциални антиоксидантни или катализаторни приложения.

– **5.4 Координационни съединения на монензин и салиноомицин с Ce(III) и Ce(IV) йони:** Изборът им е мотивиран от възможността да се използва редокс потенциалът на Ce(IV) за селективно индуциране на окислителен стрес в туморни клетки. Синтезирани са смесено-лигандни координационни съединения с общи формули $[\text{Ce}(\text{Mon/Sal})_2(\text{OH})_2]$ и $[\text{Ce}(\text{Mon/Sal})(\text{NO}_3)_2(\text{OH})]$, в които преобладава окислителното състояние Ce(IV), стабилизирано от полиетерните йонофорни лиганди. Спектралните методи – IR и Raman спектроскопия (характерни Ce–O валентни трептения), EPR и XPS (Ce 3d пикове, типични за +4 окислително състояние), както и Мьосбауерова спектроскопия (с Eu-допирани аналози за потвърждение) – в комбинация с DFT оптимизация (с включени релативистки корекции) – разкриват бидентатно и/или

мостово свързване на церий чрез депротонирана карбоксилатна група (COO^-) и хидроксидни групи (OH^-).

Това е рядък пример за стабилни Ce(IV) -органични координационни съединения извън неорганични матрици, с високо значение за редокс-модулирана онкотерапия.

– **5.5 Биологична активност на координационните съединения:** Ин витро тестове демонстрират, че Ce(IV) -комплексите проявяват значително по-висока цитотоксичност към туморната клетъчна линия HeLa (човешки цервикален карцином) в сравнение със свободните лиганди, при ниска токсичност към нормалната клетъчна линия AUBЕК (от бъбрек на говежди ембрион) – резултат от подобрена мембранна проникваемост и редокс-свойства на Ce(IV) , водещи до генериране на реактивни кислородни видове (ROS). Антимикробните тестове потвърждават запазена или усилена активност срещу Gram-положителни бактерии (*Bacillus*, *Staphylococcus*). Това е обещаващо за развитие на селективни метал-базирани антипролиферативни кандидати.

– **5.6 Стирилови багрила с потенциално приложение като флуоресцентни маркери:** Допълващ раздел за синтез и спектроскопско изследване (UV-VIS, флуоресценция, DFT/TD-DFT) на монометин цианинови багрила, с приложение като сонди за визуализация на клетъчни процеси – логично свързано с оценката на биологична активност.

Резултатите имат високо теоретично значение (нови координационни модели, зависимости от среда) и практично приложение (кандидати за нови цитостатици с подобрена селективност).

Критично погледнато, липсват *in vivo* тестове и по-широк панел от клетъчни линии – ограничение, аргументирано от фокуса върху структурна характеристика и *in vitro* скрининг, типично за докторска работа. Това обаче не намалява стойността, а очертава висок потенциал за бъдещи изследвания.

Авторефератът прецизно резюмира съдържанието с акцент върху ключови механизми и приложения.

Оценка на научните приноси

Дисертационният труд съдържа оригинални, значими и добре документирани приноси, които надхвърлят съществуващото състояние на науката в областта на координационната химия на полиетерните йонофори и тяхното приложение във фармацевтичната химия. Приносите са потвърдени от четири публикации в

високорейтингови списания (Molecules – Q1, Chemistry – A European Journal – Q1), с докторанта като първи автор в три от тях:

1. Синтез и пълна структурна характеристика на нови координационни съединения:

За първи път са получени и детайлно охарактеризирани диядрен Cs-комплекс $[Mo_2Cs_2]$, хетероядрени Hg/Zn-комплекси с тиоцианатни лиганди, триядрени оксоцентрирани Fe(III)-кълстери и смесено-лигандни Ce(IV)-комплекси на монензин/салиноомицин. Това разширява знанията за координационни възможности на полиетерните йонофори отвъд традиционните моновалентни катиони.

2. Изясняване на координационни механизми и средова зависимост: Чрез комбинация от рентгеноструктурен анализ, спектроскопия (IR, NMR, EPR, Mössbauer, XPS) и изчислителни методи (DFT, молекулярна динамика) са установени необичайни мотиви (диядрени структури, амбидентатно свързване, стабилизация на Ce(IV)) и критична зависимост от разтворител/среда – принос с фундаментално значение за дизайна на йонофори и метал-базирани лекарства.

3. Оценка и модификация на биологична активност: Доказано е значително подобрене на цитотоксичността и селективността на Ce(IV)-комплексите към клетъчна линия HeLa, както и ниска токсичност към AUBЕК клетки – оригинален резултат с пряко приложение в търсенето на нови антипролиферативни агенти.

4. Разработване на фотофизични модели: Изследване на стирилови цианинови багрила като флуоресцентни маркери, с теоретично моделиране на електронни преходи – принос към инструментите за клетъчна визуализация.

Тези приноси имат висока оригиналност (първи описания на структури и ефекти), теоретична дълбочина (нови модели за йонен транспорт и редокс свойства) и практическо значение (перспективи за преодоляване на резистентност чрез метал-модифицирани йонофори).

Заклучение

Дисертационният труд на Николай Найчев Петков отговаря изцяло на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника на СУ за присъждане на образователна и научна степен „доктор“. Трудът демонстрира задълбочени теоретични знания, високо ниво на експериментална квалификация и способност за самостоятелна научна работа. Публикациите потвърждават качеството и значимостта на резултатите.

Препоръчвам на уважаемото научно жури да присъди на Николай Найчев Петков образователна и научна степен „доктор“ по професионално направление 7.3 Фармация.

София, 07 януари 2026 г.

Рецензент: /доц. Христо Цачев Цачев, дф/