

СТАНОВИЩЕ

Относно дисертационен труд за присъждане на научната степен „Доктор на науките“ в област 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки (Аналитична химия)

Автор на дисертационния труд: проф. д-р Ивайла Недялкова Панчева-Кадрева, Факултет по химия и фармация, Софийски университет „Св. Климент Охридски“

Тема на дисертационния труд: **„Метални комплекси на карбоксилните полиетери монензин и салиномицин: структура, свойства & биологична активност“**

Член на научно жури, назначено със заповед № РД-38-608/13.11.2023 на Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“: доц. д-р Силвия Емилова Ангелова, Институт по оптически материали и технологии „Акад. Й. Малиновски“, Българска академия на науките

I. Кратки биографични данни

Проф. д-р Ивайла Недялкова Панчева-Кадрева е завършила средно образование в НПМГ „Акад. Л. Чакалов“ в гр. София през 1987 г. През 1992 г. завършва Химически факултет (ХФ) на Софийски университет (СУ) „Св. Кл. Охридски“ с квалификация „Магистър по химия“ със специализация „Неорганична и аналитична химия“. През 2001 г. придобива образователна и научна степен (ОНС) „Доктор“ след успешна защита на дисертационен труд на тема „Комплекси на мед /III/ с антихипертензивни лекарствени препарати“. В периода 1997 – 2011 г., заемайки длъжностите асистент и главен асистент в ХФ на СУ, тя се занимава активно с научно-изследователска и преподавателска дейност. В периода 2002 – 2010 г. специализира в чужбина, като две от специализациите са дългосрочни. От 2011 г. заема длъжност „Доцент“, а от 2020 г. – длъжност „Професор“ в катедра „Аналитична химия“ на Факултет по химия и фармация (ФХФ) на СУ. В периода 2011–2019 г. д-р Панчева е заместник-декан на ФХФ и отговаря за докторантурите, международната дейност, научно-изследователската работа, проектното финансиране и акредитацията. Тя е много активен изследовател и ерудиран лектор по аналитична, координационна и бионеорганична химия, ръководител на успешно защитили дипломанти и докторанти. Има изградени успешни международни сътрудничества и след хабилитирането си осъществява множество краткосрочни визити с изследователска цел в университети в чужбина. Има богат опит в подготовката, участието и управлението на проекти с национално и европейско финансиране.

II. Общо описание на дисертационния труд

Представеният за рецензиране дисертационен труд на тема **„Метални комплекси на карбоксилните полиетери монензин и салиномицин: структура, свойства & биологична активност“** е структуриран традиционно - състои се от въведение, кратък литературен обзор, цел на дисертационния труд, материали и методи, резултати и дискусия, изводи, приноси, цитирана литература, списък на публикациите

по темата на дисертацията, списък на независими цитирания на публикациите, включени в дисертационния труд, и приложения (1-5).

Цитираната литература е фокусирана към изследвания научен проблем. Изложението в дисертационния труд е точно, прецизно, подкрепено от нагледен илюстративен материал и таблици с резултати. Авторефератът на български език е с обем от 94 страници (на английски е 88 страници), оформен е съгласно изискванията, съдържа всички раздели на дисертацията без литературния обзор и адекватно представя дисертационния труд.

Дисертационният труд включва изследванията на д-р Ивайла Панчева в областта на координационната химия на полиетерните йонофори монензин и салиномицин, проведени в периода 2008-2023 г. Целта на дисертационния труд е да представи спецификата на процесите на комплексообразуване с участието на полиетерните йонофорни антибиотици монензин и салиномицин и свойствата на техни комплекси с метални катиони. Модифицирането (включително чрез комплексообразуване с метални йони) на вече доказали се в медицината препарати е един удачен подход за разработване на нови терапии. Темата е изключителна актуална с оглед не само на острата необходимост от разработване на нови антибиотични средства за хуманната и ветеринарната медицина, но и с оглед на необходимостта от детайлно изучаване на ефекта на ветеринарните антибиотици както върху микроорганизми и животински видове, така и за евентуалното влияние на остатъчни количества от тях върху човешкия организъм при консумиране на храни от животински произход.

III. Основни научни резултати

В частта „Резултати и дискусия“ на дисертационния труд са обособени 3 дяла, посветени на три различни аспекта на изследването:

1) Комплекси на монензин и салиномицин – структура и спектрални свойства

В този дял е описано изолирането и охарактеризирането на нови неутрални „класически“ (32) и „некласически“ (7) комплекси на природните полиетерни йонофори монензин и салиномицин с метални катиони. Намерено е, че в „класическите“ комплекси антибиотиците действат бидентатно през карбоксилатна и хидроксилна функции, образувайки моноядрени бис- и трис-комплекси с метални йони във втора и четвърта степен на окисление (бис-) и с тризарядни йони на редкоземните елементи (трис-). В „некласическите“ комплекси йонофорите действат като полидентатни лиганди, като свързването им е специфично за всеки отделен координационен вид в зависимост от природата на металния йон и формата на антибиотика.

2) Комплексообразуване на монензин и салиномицин в разтвор – експериментални и теоретични изследвания

В този дял са представени резултати от изследването с метода на кръговия дихроизъм и теоретични модели на способността на монензин и салиномицин за комплексообразуване в разтвор. Установено е, че монензин може да съществува под формата на положително заредени комплексни видове в присъствие на дву- и тризарядни метални катиони. Теоретичното моделиране на процесите на конкуренция на еднзарядни метални йони за свързване с монензин е в подкрепа на експериментално наблюдаваните явления, което дава основание този подход да бъде приложен и към

системите, съдържащи салиномицин. Квантово-химичните изчисления очертават основните фактори, отговорни за селективността на монензин и салиномицин спрямо еднорядните метални катиони от групи IA и IB - радиус на металния йон, способност за прием на заряд от металния катион, диелектрични свойства на средата и размер на вътрешната кухина/гъвкавост на полиетерната верига.

3) Биологична активност на полиетерните йонофори и техните метални комплекси

Особено интересна част на изследването е изследването на влиянието на металния йон в състава на координационните съединения на монензин и салиномицин върху антибактериалната активност и цитотоксичността на некоординираните лиганди – определено е дали металният катион запазва, потенцира или намалява ефективността на полиетерните йонофори. В дисертационния труд са представени и резултати от първоначалната оценка на токсичността на комплекси на монензин и салиномицин с йони на биометали върху лабораторни животни и влиянието им върху клиничко-лабораторните показатели на оцелелите след 72-часово третиране индивиди.

Разнопосочните резултати за биологичната активност на металните комплекси показват, че всеки кандидат за терапевтик трябва да бъде подложен на възможно най-пълно охарактеризиране на свойствата в условия *in vitro* и *in vivo* (лабораторни модели), преди да бъде достигната фазата на клинични изпитвания.

IV. Приноси и значимост на изследванията

Дисертационният труд съдържа научни резултати, които са преди всичко с фундаментален характер и допринасят за разбирането на свойствата на материята и някои конкретни явления. Резултатите в дисертацията са представени по отлично организиран и ясен начин. Основните приноси, формулирани в дисертационния труд, отразяват точно научните резултати:

1. Моновалентните полиетерни йонофори монензин и салиномицин встъпват във взаимодействия с метални катиони в по-висша степен на окисление до образуването на неутрални координационни съединения. Координационните съединения са охарактеризирани с широк набор експериментални техники (рентгеноструктурен анализ, когато е възможно, спектрални изследвания, елементен анализ) и са моделирани теоретично;

2. Кръгът използвани експериментални техники е разширен с кръгово-дихроична спектроскопия за изследване на поведението на хиралния лиганд монензин в разтвор. Благодарение на този метод е доказано наличие на серия от положително заредени комплексни видове. Установено е, че методът в ултравиолетовата област позволява разграничаване на „безцветни“ метални йони (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+}), а приложението му във видимия спектър позволява изследване както на „цветни системи“ (Co^{2+} , Ni^{2+}), така и на процесите на конкуренция „цветен-безцветен“ метален катион;

3. Изследването на биологичната активност на монензин, салиномицин и на техни метални комплекси допринася за разбирането на сложните взаимодействия на терапевтиците при *in vivo* условия. Получените данни са обещаващи и разкриват потенциала на полиетерните йонофори (самостоятелно или под формата на координационни съединения) за *in vivo* терапевтична употреба.

V. Преценка на публикациите и личния принос на кандидата

Изследванията по темата на дисертацията са изцяло или частично публикувани в 27 научни труда в пълен текст, от които 21 статии в реферирани и индексирани списания и 4 глави от колективни монографии. За участие в процедурата за придобиване на НС „Доктор на науките“ са представени 63 цитата на публикациите, свързани с дисертационния труд, като са забелязани общо 204 независими цитирания (122 от тях – в базата данни Scopus). От публикациите, включени в дисертацията, 6 са в списания от категория Q1, 6 – в Q2, 6 – в Q3, 3 – в Q4, 2 са в списание без импакт фактор/импакт ранг и 4 са глави от колективни монографии. Д-р Ивайла Панчева-Кадрева е автор за кореспонденция в 22 публикации, което е ясен индикатор за водещата ѝ роля.

VI. Критични бележки и препоръки

Нямам критични бележки и препоръки към дисертационния труд. Изложението е отлично, илюстрирано е с естетически издържани и информативни фигури и таблици.

VII. Заключение

Дисертационният труд на проф. д-р Ивайла Панчева-Кадрева представлява целенасочено, добре планирано (и качествено изпълнено) систематично изследване на процесите на комплексобразуване с участието на полиетерните йонофорни антибиотици монензин и салиномицин и свойствата на техни комплекси с метални катиони. Постигнатите резултати и начинът на тяхното представяне в публикациите и в дисертационния труд ми дават основание да дам изключително висока оценка. Извършена е голяма по обем научноизследователска работа на високо ниво, като е използван богат инструментариум от експериментални и теоретични методи. Дисертационният труд, обобщаващ дългогодишни изследвания, е написан ясно и в логическа последователност.

Представените материали по настоящата процедура за присъждане на научната степен „Доктор на науките“ отговарят на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“ и минималните национални изисквания в професионалното направление. Изразявам своето положително мнение за дисертационния труд и подкрепям присъждането на научната степен „Доктор на науките“ по научна специалност „4.2. Химически науки“ на проф. д-р Ивайла Недялкова Панчева-Кадрева.

София

05.02.2024 г.

/доц. д-р Силвия Ангелова/