

С Т А Н О В И Щ Е

от проф. д-р Стефан Леонидов Цаковски,
Факултет по химия и фармация при СУ „Св. Климент Охридски“

Член на Научно жури, назначено със заповед № РД-38-90/20.02.2023 г.
на Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“

относно дисертационен труд на тема:

**„Некласически“ противотуморни препарати на основата на
метални комплекси- синтез, структура и свойства“**
за присъждане на образователната и научна степен „доктор“

Автор: **Вяра Николаева Велчева**
Научен ръководител: **доц. д-р Галина Генчева**

Вяра Николаева Велчева придобива ОКС „Бакалавър“ (Компютърна химия) и „Магистър“ (Медицинска химия) в СУ „Св. Климент Охридски“. През октомври 2015 г. докторантът е назначен като асистент в катедра Аналитична химия на Факултета по химия и фармация при СУ „Св. Климент Охридски“.

Ас. Велчева е зачислена като редовен докторант на 2 февруари 2015 г. Прегледът на материалите показва, че всички законови изисквания по провеждането на докторантурата са спазени.

Основен обект на представения ми за становище дисертационен труд е моделиране на „некласически“ противотуморни препарати на основата на Pt(IV) комплекси с органичен лиганд 1,3,5-триамино-1,3,5-тридеокси-cis-инозитол (cis-2,4,6-триаминоциклохексан-1,3,5-триол) от групата на полиамино-полиалкохолите. Проведените изследвания попадат в една важна и динамично развиваща се област каквато е създаването на нови противотуморни Pt препарати в химиотерапията.

Дисертацията следва **класическа и логична структура** с резонно съотношение на отделните секции и добра онагледеност с таблици и фигури. С оглед обема на включените в литературния обзор източници (124) би могло в бъдеще да се помисли за публикуването на критичен обзор върху предимствата и недостатъците на октаедричните комплекси на Pt(IV) като противотуморни препарати в химиотерапията. Подобна публикация би била от голяма полза, както за бъдещите изследвания на ас. Велчева, така и за изследователите в тази актуална, бързо развиваща се тематика.

Резултатите от дисертацията логично следват формулираните изследователски задачи. Научните приноси могат да бъдат обобщени както следва:

1. Получени и охарактеризирани са три комплекса на Pt(IV) с лиганда $taci$, с различен състав на координационната сфера- $[Pt(taci)_3]^+$ (PtN_3I_3 , 1), $[Pt(taci)_2]^{4+}$ (PtN_6 , 2) и $Pt(taci)(taci_{4H}(CO_2)_2)$ (PtN_4O_3 , 3).
2. Определена е стабилността на комплексите (1A, h2, 2A) по отношение на процеси на лигандно заместване при различни условия.

3. Установено е, че два от комплексите 1А и 2А се характеризират с антипролиферативна активност към група туморни клетъчни линии, включително и към цисплатин-резистентни линии.
4. Изследвана е общата токсичност на двата комплекса (1А и 2А) спрямо цисплатин.

Приемам получените резултати като такива със съществена научна стойност и със значим фундаментален и научно-приложен принос.

Към представените в дисертационния труд изследвания имам следните коментари, бележки и въпроси:

- Представеният дисертационен труд би спечелил, ако използваният метод COMPARE за оценка на спектъра на действие на изследваните комплекси е описан по-детайлно с необходимите литературни източници. Интерес би представлявал и анализ на сходството между спектъра на действие на предложените комплекси и съединенията в базата данни.
- По какъв начин (с какъв модел) е определена нефротоксичността на изследваните комплекси и би ли могло да се определи доверителният интервал на IC_{50} ?
- Надявам се в презентацията по време на защитата, докторантът да обърне повече внимание на селективността на изследваните комплекси, което е един от най-важните елементи на изследванията в дисертационния труд.

Публикационната дейност на ас. Вяра Велчева включва две статии в реферирани специализирани списания с импакт фактор (Zeitschrift fur Kristallographie - New Crystal Structures, IF 0.365, Q4 и Pharmaceutics, IF 6.525, Q1). Следва да се отбележи, че публикациите включват основните дисертационни резултати. При това в тях докторантът е първи автор, което говори за ключовата му роля при провеждане на дисертационните изследвания. Резултатите от дисертационния труд са представени на 10 конференции и семинари чрез доклади и постери. Докторантът е участник в два научни проекта.

В заключение смятам, че дисертационният труд на ас. Вяра Велчева представя компетентно и задълбочено проведено изследване с важни за практиката научни приноси. Получените резултати и публикационната активност покриват критериите за развитие на академичния състав. Авторефератът отразява адекватно съдържанието на дисертационния труд. На базата на гореизложеното, давам положителна оценка и предлагам на Научното жури да присъди образователната и научна степен „Доктор“ на **Вяра Николаева Велчева** по научна специалност 4.2. Химически науки (Аналитична химия).

21.04.2023г.

(проф. Стефан Цаковски)