

РЕЦЕНЗИЯ

от д-р Валерий Христов Христов, професор по органична химия
в Шуменския университет „Епископ Константин Преславски“
на материалите, представени за участие в конкурс
за заемане на академичната длъжност **доцент**
по област на висше образование **7. Здравеопазване и спорт**, професионално направление
7.3. Фармация, научна специалност **Фармацевтична химия**
във **Факултета по химия и фармация**
на **Софийския университет „Св. Климент Охридски“**

В конкурса за доцент, обявен в Държавен вестник бр. 23 от 17. 03. 2017 г. и в интернет-страницата на Факултета по химия и фармация на Софийския университет „Св. Климент Охридски“ (ФХФ-СУ), за нуждите на катедра Фармацевтична и приложна органична химия на ФХФ-СУ като кандидат участва само гл. ас. д-р Мариана Стефанова Герова от ФХФ-СУ.

1. Общо представяне на получените материали

Със заповед № РД 38-262 от 09. 05. 2017 г. на Ректора на СУ съм определен за член на научното жури, а на първото заседание на журито на 31. 05. 2017 г. съм определен за рецензент, на конкурс за заемане на академичната длъжност доцент по професионално направление 7.3. Фармация (Фармацевтична химия), обявен за нуждите на катедра Фармацевтична и приложна органична химия на ФХФ-СУ. За участие в обявения конкурс е подал документи единствения кандидат гл. ас. д-р Мариана Стефанова Герова от ФХФ-СУ.

Представеният от гл. ас. д-р Мариана Герова комплект материали на електронен носител е в съответствие с Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“ и включва всички необходими за оценка на дейността на кандидата документи.

Гл. ас. д-р Мариана Герова е представила списък с общо 23 научни трудове, от които 19 статии в реферирани и индексирани списания (15 от тях в специализирани списания с импакт-фактор и 4 статии в периодичното списания без импакт-фактор *Molbank*), две статии в български нереферирани списания, автореферат на докторска дисертация и хабилитационен труд. Представила е и 17 участия в научни форуми, от които 5 - в международни и 12 – в национални научни форуми.

Кандидатът гл. ас. д-р Мариана Герова е представил списък за участие в този конкурс на 20 научни трудове, от които 16 статии в реферирани и индексирани списания (12 от тях в специализирани списания с импакт-фактор и 4 статии в периодичното списания без импакт-фактор *Molbank*), две статии в български нереферирани списания, автореферат на докторска дисертация и хабилитационен труд.

Приемам за рецензиране 18 статии, които са извън дисертацията за доктор, хабилитационен труд, 17 участия в международни и национални научни форуми, които отчитам при крайната оценка.

2. Кратки биографични данни на кандидата

Мариана Герова е завършила средното си образование в Гимназия "Христо Ботев", гр. Дупница, профил Математика през 1996 год. През 2001 год. завършва висше образование с ОКС Магистър по Органична и аналитична химия във ФХФ-СУ със защита на дипломна работа на тема: "Синтез на 3-метил-6-(фенилхетарилметил)-2(3*H*)-бензокса(тия)золони с

очаквана фунгицидна активност" с научни ръководители: проф. В. Калчева и гл. ас. (сега проф.) д-р О. Петров. От 2001 до 2002 год. работи като химик в Лабораторията по Органичен синтез и стереохимия с ръководител проф. Владимир Димитров в ИОХЦФ на БАН, а от 2004 до 2005 год. е в Университета "Пол Сабатие", Тулуза, Франция по линия на Marie Curie - Early Stage Research Training. В периода от 2004 до момента е последователно асистент, старши и главен асистент в Катедрата по приложна органична химия на ФХФ-СУ. Зачислена е като докторант на самостоятелна подготовка в същата Катедра с научен ръководител доц. (сега проф.) д-р Огнян Петров. През 2012 г. защитава докторска дисертация на тема: "Хетероциклени аналози на комбретастатин А-4: Синтез и биологична активност" с научен ръководител доц. (сега проф.) д-р Огнян Петров. Д-р Герова е провела две краткосрочни (по един месец) специализации по различни проекти в Метц, Франция (2013 г.) и Майнц, Германия (2014 г.).

Системното самоизграждане, натрупаните знания и опит в съответната област правят придобиването на статут на доцент от кандидата логична и естествена следваща стъпка в неговото професионално развитие, подкрепена и с изложените по-долу аргументи.

2. Обща характеристика на дейността на кандидата

Оценка на учебно-педагогическа дейност на кандидата

От приложената справка за учебната натовареност личи, че д-р Герова има изключително активна учебно-педагогическа дейност. През последните пет академични години учебната натовареност на д-р Герова е над 450 ч. средна аудиторна заетост като варира от 435 часа аудиторна заетост (през учебната 2015/2016 год.) до 525 часа в упражнения (през учебната 2016/2017 год.).

През този период е разработила семинарните задачи към курса по Фармацевтична химия I и II част за специалност Фармация и ръководила лабораторните упражнения по Фармацевтична химия I и II част за студенти от магистърските програми Фармация и Медицинска химия, а също и упражнения по различни дисциплини като Приложна органична химия, Химични технологии II част, Химия на лекарствените препарати и Органична химия за студенти от бакалавърските програми на ФХФ.

През последните пет години д-р Герова чете курс по Химични технологии (частта по Органични химични технологии) за студенти от специалност Биология и химия (Биологически факултет, II курс), възложен за първи път през учебната 2013/2014 г, както и избираем курс по Химия на лекарствените препарати за студенти от различни специалности в бакалавърска степен на обучение на ФХФ (от учебната 2012/2013 г.). От учебната 2015/2016 г. на гл. ас. Герова са възложени и е разработила лекциите по Фармацевтична химия II част за студенти от магистърска програма Медицинска химия.

Д-р Герова е била научен ръководител на 3 успешно защитени дипломни работи, една от които е отличена с III-та награда в Националния конкурс за най-добра дипломна работа за 2009 г. от Съюз на химиците в България. Научен консултант е била на 7 дипломни работи.

За отличната си учебно-преподавателска работа гл. ас. д-р Мариана Герова е определена като *най-добър асистент* според студентите във ФХФ-СУ, дипломирани през 2012 г. и 2013 г.

Оценка на научната и научно-приложна дейност на кандидата

Кандидатът гл. ас. д-р Мариана Герова е представил за участие в конкурса списък и копия на **18 статии** за периода след защита на докторската дисертация (след 2012 год.), автореферат на докторска дисертация и хабилитационен труд. Статиите могат да бъдат

групирани по следния начин: **12 статии** в специализирани списания с импакт фактор, **4 статии** в специализираното списание без импакт-фактор *Molbank* и **две статии** в български нереферирани списания. Представила е и **17 участия** в международни и национални научни форуми.

Статиите в реферирани и индексирани издания с импакт-фактор са публикувани в следните списания: по **две статии** в *Bul. Chem. Commun.* и *Compt. rend. Acad. bulg. Sci.* и **по една статия** в *Catal. Commun.*, *J. Colloid Interface Sci.*, *J. Heterocycl. Chem.*, *Org. Prep. Proc. Int.*, *Eur. J. Med. Chem.*, *J. Chem. Cryst.*, *Heterocycl. Commun.* и *Phosphorus, Sulfur, Silicon*. Общият импакт фактор е **14.421**.

Статиите на д-р Герова в нереферирани списания в България са публикувани в: *Ann. Univ. Sofia, Fac. Chimie* и *Bulg. J. Chem.* Следва да се подчертае, че в последното списание д-р М. Герова, съвместно с научния си ръководител проф. д-р Огнян Петров, удачно са обобщили в обзорна статия литературата в областта на противотуморните аналози на комбретастатин А-4.

Изключително приятно впечатление прави хабилитационния труд върху дизайна, синтеза и биологичната активност на нови хибридни молекули с потенциално противотуморно действие. Представени са по-важните резултати от изследванията на д-р Герова върху дизайна и синтеза на стилбени, бензофенони, халкони и хидроксамови киселини, съдържащи бензазолов пръстен. Сравнително кратко, но същевременно ясно и компетентно, д-р Герова е очертала същността на тази научна тематика, в която тя има съществен принос в създаването на методи за синтез и изследване на противотуморната активност на следните видове хетероциклени съединения:

- ✓ стирилбензоксазолони и стирилбензотиазолони;
- ✓ халкони, съдържащи бензоксазолонов или бензтиазолонов фрагмент;
- ✓ хидроксамови киселини, съдържащи бензотиазолов фрагмент.

Много по-добре би изглеждал хабилитационният труд, а и по-ефективен би бил, ако завършваше с обобщение на резултатите и евентуално набелязване на перспективите за по-нататъшни изследвания в тази тематика.

Кандидатът е представил списък от **17 участия** в научни форуми, от които **5 в международни форуми**, **3** от които проведени в чужбина, и **12 национални форуми** като **3** са в Националните конференции по химия за студенти и докторанти в ФХФ-СУ.

Д-р Герова има опит при работа по различни проекти. Била е ръководител на **два** проекта към ФНИ на СУ и е участвала като член на колективите, работещи по **четири** проекта, финансирани от ФНИ на СУ и по **три** проекта по ОП "Развитие на човешките ресурси". Д-р Герова е била ръководител на договор към ФНИ на СУ, отличен като един от най-успешно проведените проекти в СУ за 2016 г.

Приноси (научни, научно-приложни) и цитирания

Научноизследователската дейност на кандидата съответства на направлението на обявения конкурс. Основните научни интереси и приноси на д-р Герова са в областта на медицинската химия, обединяваща различни изследователски направления като органичен синтез, фармацевтична химия и фармакология. Основната част от научната работа е свързана с насочен синтез на биологично активни съединения и изследване на техните фармакологични ефекти. Чрез съчетаване два и повече фармакофорни фрагмента в една молекула са получени серии бензазол-съдържащи стилбени, халкони и бензофенони като

потенциални противоракови агенти, както и съединения с противогъбични и антиоксидантни свойства.

Научната тематика на кандидата е традиционна за Катедрата по фармацевтична и приложна органична химия на ФХФ-СУ и е свързана с имената на проф. дхн Венета Калчева и проф. д-р Огнян Петров, които въвеждат кандидата в областта. Д-р Герова започва научната си кариера в тази област, работи и защитава докторската си дисертация по тема от нея, продължава да публикува вече в сътрудничество с колеги от други институции и от различни области.

Основните **научните приноси** на кандидата могат да се характеризират като разработване и оптимизиране на синтетични подходи за синтез на органични съединения, притежаващи биологична активност и изследване на фармакологични им ефекти. Представената самооценка на приносите в научните трудове на д-р Герова отразяват обстойно и прецизно основните изводи в публикациите ѝ. Могат да се групират тематично в две основни направления:

➤ Синтез, структурно охарактеризиране и биологична активност на стилбени и халкони – 11 статии.

- По модифициран метод на реакцията на Витиг са синтезирани нов клас хетероциклени *E*- и *Z*-стилбени като потенциални противоракови средства. Получените стирилбензоксазолони се разглеждат като близки структурни аналози на природния *цис*-стилбен комбретастатин А-4 (СА-4), отличаващ се като мощен инхибитор на тубулиновата полимеризация и обещаващ противораков агент. Проведените *in vitro* изследвания са показали, че синтезираните съединения проявяват изразен цитотоксичен ефект спрямо туморни клетъчни линии от различен произход със стойности на IC₅₀ в ниски микромолярни (и дори наномолярни) концентрации. Установено е, че метоксизаместените стирилбензоксазолони инхибират полимеризацията на тубулин и блокират клетъчния цикъл в раковите клетки във фаза G2/M, подобно на комбретастатин А-4;

- Синтезираните чрез реакция на деметилиране хидроксистирил-2(3*H*)-бензоксазолони като аналози на *транс*-стилбена ресвератрол, са тествани върху три клетъчни линии (HL-60, MGF-7 и MDA-MB-321) и някои от тях проявяват добър цитотоксичен потенциал;

- Предложен е нов вариант за синтез на комбретастатин А-4, базиран на реакцията на Витиг, с използването на калиев карбонат като база в условията на междуфазов катализ. Синтезирани са (*E*)- и (*Z*)-изомерните нитрокомбретастатините като важни прекурсори в синтеза на аминостилбените AC7739 и AVE8062, достигнали до клинични проучвания като антивакуларни противоракови агенти;

- Разработен е оригинален метод за синтез на комбретастатин А-4 от бензофеноновия аналог фенстатин чрез прегрупировка на Колвин до диарилалкин. Висока *Z*-стереоселективност е постигната чрез парциална редукция на диарилалкина с водород върху катализатор на Линдлар;

- Синтезирани са нови хетероциклени халкони чрез базично катализирана кондензация на Клайзен-Шмид като някои от новополучените съединения показват изразен цитотоксичен ефект в микромолярни концентрации спрямо клетъчна линия SKW-3;

- Разработен е ефективен високодобивен метод за синтез на различно заместени халкони чрез киселинно-катализирана алдолна кондензация в присъствието на SOCl₂/EtOH.

➤ Синтез, структурно охарактеризиране и биологична активност на бензазолови и други хетероциклени производни – 10 статии.

- Получени са серия бензазолови производни, съдържащи имидазолов или триазолов фрагмент, като аналози на противогъбичния препарат *bifonazole*. Проведено е микробиологично изследване на синтезираните съединения срещу *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* и *Candida krusli*;

- Разработен е метод за синтез на серия метокси- и хидрокси-заместени 5-бензоил-2(3*H*)-бензотиазолони чрез ацилиране на метоксибензени с 3-нитро-4-хлоробензоилхлорид, последващо изграждане на тиазолоновия пръстен и деметилиране на метоксигрупите в последния етап. Установено е, че някои от съединенията могат да бъдат използвани като средства за цитопротекция поради високия им антиоксидантен потенциал и ниска цитотоксичност;

- Предложен е метод за получаването на 4-ацетил-2(3*H*)-бензотиазолон като серен биоизостер на бензоксазолоновите алелохимикали;

- Подобрена е процедурата за синтез на 3-(2-оксопропил)-2(3*H*)-бензоксазолони, използвани като ключови реагенти при синтеза на нов клас хетероциклени системи;

- Разработен е метод за синтез на противораковия агент *scriptaid*, принадлежащ към нов клас терапевтични съединения, наречени инхибитори на хистонови деацетилази, и който дава възможност за синтез на различно заместени хидроксамови киселини като потенциални инхибитори на хистонови деацетилази;

- Получена е серия повърхностно активни вещества чрез *N*-ацилиране на пролин и други аминокиселини с палмитоилхлорид и са изследвани физикохимичните характеристики на агрегатите, образувани от натриевите соли на съединенията във воден разтвор.

Получените от д-р Герова научни резултати са намерили отражение в химическата литература като във връзка с тях са забелязани **121** цитирания (104 по Scopus) на **9 статии** като над 98% (119 бр.) от тях са от чуждестранни учени и всички цитати (100%) са в чуждестранни международни издания. Отличават се по брой на цитатите следните статии: *Cat. Commun.* - 54 бр., *J. Colloid & Interface Sci.* - 23 бр., *Eur. J. Med. Chem.*, **2009** - 14 бр. и *Synthesis* - 10 бр. *h*-Индексът на статиите на д-р Герова е **5**. Кандидатът не е представил ксерокопия на нито една от статиите, в които са цитирани трудовете му, поради което не мога да преценя характера на цитиранията, т. е. дали цитиранията са в положителен план и дали са с коментар или само споменати.

4. Оценка на личния принос на кандидата

Нямам никакво съмнение в съществуващия личен принос на кандидата в публикациите. Като база за оценка приноса на кандидата в представените научни статии могат да послужат следните факти. Статиите могат да бъдат групирани по брой на съавторите по следния начин: самостоятелни – няма; с един съавтор – 2 броя; с двама съавтори – 3 броя; с трима съавтори – 6 броя; с четирима съавтори – 3; с петима и повече съавтори – 4 статии. В 10 статии д-р Герова е първи автор, в 4 – втори автор, в 3 - е трети автор и в една статия е четвърти автор.

5. Критични забележки и препоръки

Нямам съществени забележки към материалите, илюстриращи учебната и научно-изследователската дейност на д-р Герова, представени за участие в конкурса. Напротив, бих искал да изкажа своята удовлетвореност от пълнотата, подредеността и прецизността на

представените ми за рецензиране материали, които напълно удовлетворяват изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски” и са илюстрация на цялостното много добро впечатление от творческото представяне на кандидата.

6. Лични впечатления

Личните ми впечатления от гл. ас. д-р Герова напълно съвпадат с анализа на представените материали за доцентурата. Бях в научното жури при защитата на дисертацията на д-р Герова през 2012 г. и имам отлични впечатления от нейните делови и професионални качества, без съмнение тя има отлична теоретична и експериментална подготовка, която съчетана с нейната целеустременост, трудолюбие, оригинални научни идеи и капацитет за тяхната реализация, мога да констатирам, че са били продуктивни при реализацията на изследователската ѝ работа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Документите и материалите, представени от гл. ас. д-р Мариана Герова, отговарят на всички изисквания на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски”.

Кандидатът в конкурса е представил достатъчен брой научни трудове, публикувани след материалите, използвани при защитата на ОНС доктор. В работите на кандидата има оригинални научни и научно-приложни приноси, които са получили международно признание като по-голямата част от тях са публикувани в международни специализирани списания. Научната и преподавателската квалификация на гл. ас. д-р Мариана Герова е несъмнена.

Постигнатите от гл. ас. д-р Мариана Герова резултати в учебната и научно-изследователската дейност напълно съответстват на Препоръките за критериите при придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ за професионално направление Химически науки.

След запознаване с представените в конкурса материали и научни трудове, анализ на тяхната значимост и съдържащи се в тях научни и научно-приложни приноси, съм мотивиран да дам без колебание своята положителна оценка и да препоръчам на Научното жури да изготви доклад-предложение до Факултетния съвет на ФХФ-СУ за избор на **гл. ас. д-р Мариана Стефанова Герова** на академичната длъжност доцент в Катедрата по Фармацевтична и приложна органична химия на ФХФ-СУ по професионално направление 7.3. Фармация, научна специалност Фармацевтична химия.

24. 07. 2017 г.

София

Рецензент:



(проф. дхн Валерий Христов)