

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Светла Василева Богданова

**ОТНОСНО:** конкурс за доцент по направление 7.3 Фармация (Фармацевтична химия), обявен в ДВ, бр.23 от 17.03.2017 г.

В обявения в ДВ, бр.23/17.03.2017 г. конкурс за доцент по направление 7.3 Фармация (Фармацевтична химия) участва един кандидат - д-р Мариана Стефанова Герова.

Професионалният ценз и кариерното развитие на кандидатката отговарят напълно на профила на конкурса както и на „Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“ и на «Препоръки за критериите при придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ за професионално направление „Химически науки“.

Д-р Мариана Герова завършва с отличен успех магистратура по химия, специализация органична и аналитична химия, в Химически факултет на СУ «Св.Климент Охридски» през 2001 г. Кариерното ѝ развитие започва като химик в Института по Органична химия с Център по фитохимия при БАН. През 2004 г. печели конкурс за асистент в катедрата по Приложна органична химия на Химически факултет, СУ «Св.Климент Охридски» и в момента е главен асистент в същата катедра. Като главен асистент д-р Герова има 6-годишен трудов стаж. През 2012 г. след успешна защита на дисертация на тема: «Хетероциклени аналози на комбретастин А-4: синтез и биологична активност» под ръководството на проф. д-р О.Петров, ѝ е присъдена образователната и научна степен «доктор» в направление 4.2. Химически науки (органична химия).

Д-р Мариана Герова провежда няколко специализации в чужбина – 2 краткосрочни по проектите “BeyondEverest” и BG051PO001-3.3.05-0001 «Наука и бизнес» съответно в Германия, Max-Planck-Institut fuer Polymerforschung, Майнц и Франция, Universite de Lorraine, Метц. През 2004 г. печели стипендия по програма „Мария Кюри“ и провежда 1-годишна специализация във Франция, в Университета на Тулуза, Лаборатория за молекулни взаимодействия и химична и фитохимична реактивност.

### **Научно-изследователска дейност**

#### **Наукометрични данни**

Общият брой на публикациите на д-р Герова е 21. Три от тях са във връзка с дисертационния ѝ труд и показват първите положителни резултати, които определят посоката, в която се развиват следващите научни изследвания. 15 от публикациите са в реномирани реферирани и индексирани списания с IF. За конкурса кандидатката представя допълнително Автореферат на докторската си дисертация и Хабилитационен труд. Впечатлява броят на цитиранията - 121 (104 по Scopus) като много от тях са в реномирани международни списания. h-индексът на кандидатката е 5. Участията ѝ в конференции на национални и международни форуми са 17.

Прави впечатление активното участие на кандидатката в разработване на научни проекти – общо 9 проекта - 3 проекта по ОП »Развитие на човешките ресурси» и 6 проекта финансирани от ФНИ към СУ, в 2 от които кандидатката е ръководител.

Единият от ръководените от д-р Герова проекти към ФНИ на СУ, е отличен като един от най-успешните проекти на СУ «Св.Климент Охридски» за 2016 година.

Посочените наукометрични данни показват едно закономерно и много успешно разгръщане на научния потенциал на д-р Мариана Герова и изграждането ѝ като един задълбочен, с иновативно мислене изследовател в областта на химията на хибридни биологично активни хетероциклени молекули с потенциална противоракова, антиоксидантна и др.вид фармакологична активност.

Актуалността на научната тематика е безспорна, а някои от синтезираните нови молекули са обещаващи кандидати за следващи разгърнати фармакологични и токсикологични изследвания.

Д-р Герова представя обобщено по-важните резултати от проведените изследвания върху дизайна, синтеза и цитотоксичната активност на хибридни стилбени, халкони, бензофенони и хидроксамови киселини в Хабилитационен труд и в Справка за приносите. Материалите са написани много систематизирано, професионално и информативно и илюстрират последователността в развитието на научните изследвания.

В най-голямата си част научните изследвания са подчинени на една много ясно формулирана цел – създаване на хибридни молекули с потенциална антитуморна и антиоксидантна активност. Осъществяването ѝ тръгва от създаване на аналози на природния флавоноид с *cis*-стилбенова структура комбретастатин А-4, който е мощен инхибитор на тубулиновата полимеризация и разрушава васкуларната структура на солид туморните образувания. Следва целенасочен синтез на серии стилбени, при които активния фрагмент В на комбретастатина е заменен с бензокса(тия)золонова група, серия бензофенони, при които етиленовият мост е заместен с карбонилна група и серия халкони. Всички тези групи са изследвани за противотуморна активност върху подходящи клетъчни линии. Някои от съединенията с метокси групи са превърнати в съответните хидрокси производни (аналогия с природния ресвератрол), за да се изследва антиоксидантна активност и степента на цитотоксичност.

В изследванията са използвани съвременни подходи – създаване на хибридни молекули с фрагменти определящи съответен механизъм на действие, ретросинтетичен анализ, биостеричен подход и др.

Високо оценявам високия професионализъм и логичната последователност на дизайна и осъществяването на синтеза на нови хибридни молекули с потенциална антитуморна активност.

Позволявам си да отбележа в резюме някои по-значими резултати и приноси от проведените научни изследвания:

- създаден е нов подход за синтез на комбретастатин А-4 и нитрокомбретастатини, които са полупродукти за синтез на съответните по-активни аминокомбретастатини, чрез модификация на реакцията на Витиг при прилагане на условията на Боден – като база се използва калиев карбонат, а крауновият етер 18 - краун-6 като катализатор на фазов трансфер.

- създадени са нови класове *cis*- и *trans*-стирилбензокса(тия)золони чрез замяна на пръстена В на стилбеновия скелет в молекулата на комбретастатин А-4 с биоизостеричните бензокса(тио)золонови пръстени. И при двата класа най-висока цитотоксична активност *in vitro* показват съединенията с 3, 4, 5-триметокси стиролов фрагмент в 6-та позиция на хетероцикъл.

Нови хетероциклени аналози на природния ресвератрол са синтезирани чрез реакция на деметилиране на 5- и 6-(3,5-диметоксистирил)-2(3*H*)-бензокса(тия)золони.

■ постигната е висока цис-стереоселективност по оригинален алтернативен метод за синтез на комбретастин А-4 и най-активните хетерокомбретастини. Методът е базиран на парциална стереоселективна редукция на съответни диарилалкини в присъствието на катализатор на Линдлар в метанол. Интересно е да се отбележи, че изходният продукт за комбретастин А-4 е неговият бензофенонов аналог фенстатин, който е силен инхибитор на тубулиновата полимеризация. Той се превръща в диарил алкин чрез прегрупировка на Колвин. Публикацията има 10 цитирания.

■ синтезиран е и нов клас бензофенони (метоксизаместени 5-бензоилбензокса(тия)золони), при които етиленовият мост между ароматните фрагменти А и В на стилбена е заместен с карбонилна група. При някои деметиларани хидрокси производни е доказана значима антиоксидантна активност и ниска цитотоксичност. Публикацията е цитирана 19 пъти.

■ като аналози на природни флавоноиди от групата на  $\alpha,\beta$  – ненаситените кетони (халкони) са синтезирани нови хетероциклени халкони чрез базично катализирана кондензация на Клайзен-Шмид между 6-ацетил-2(3*H*)-бензокса(тия)золони и ароматни алдехиди или между заместени ацетофенони и 3-метил-2(3*H*)-бензокса(тия)золон-6-карбалдехиди. Някои от новополучените съединения показват изразен цитотоксичен ефект в микромолярни концентрации спрямо клетъчна линия SKW-3. Наличието на фенолна хидроксилна група в бензазолсъдържащите халкони обуславя и техните антиоксидантни свойства.

■ приложена е оригинална ефективна киселинно-катализирана алдолна кондензация с катализатор  $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$  за синтез на нов клас хетероциклени халкони с бензотиазолонов фрагмент. Тази публикация е цитирана 54 пъти.

■ Разработен е метод за синтез на противораковия агент скриптаид (scriptaid) и на нови хетероциклени съединения, производни на хидроксамови киселини с очакван инхибиращ ефект като хистонови деацетилази. Новосинтезираните молекули съдържат трите задължителни фармакофорни фрагмента за хистон деацетилазните (HDACs) инхибитори – хидрофобна част, въглеродороден линкер и ензимно-инхибираща група. Изследванията на противотуморния потенциал и фармакологичните свйства на някои от новите хидроксамови киселини продължават.

■ синтезирани са нови бензофенонови аналози съдържащи тиазолово ядро с потенциална антиоксидантна активност и потенциално приложение като защитни агенти при химиотерапия на тумори.

■ Синтезирани са и е оценена биологичната активност на бензазолови и други хетероциклени производни. Например, синтезирана е серия бензазолови производни, съдържащи имидазолов или триазолов фрагмент, които са аналози на на противогъбичния препарат bifonazole; Разработен е метод за синтез на серия метокси- и хидроксизаместени 5-бензоил-2(3*H*)-бензотиазолони с висок антиоксидантен потенциал и ниска цитотоксичност.

Синтезирана е и серия нови повърхностно активни вещества чрез реакция на *N*-ацилиране на пролин и други аминокиселини с палмитоилхлорид и е изследвано сравнително поведението на агрегиране на рацематите и съответните енантиомери във воден разтвор. Публикацията е цитирана 23 пъти.

#### **Учебно-преподавателска дейност**

Д-р Герова започва кариерата си на преподавател през 2004 г. като асистент в катедра Приложна органична химия, Химически факултет, СУ "Св. Климент Охридски". От 6 години тя е главен асистент в същата катедра, която след

разкриване на специалност «Фармация» е преименована на «Катедра Фармацевтична и приложна органична химия».

Учебно-преподавателската активност на Д-р Герова е много интензивна и се реализира много успешно в различни направления - годишната ѝ учебна заетост за последните 5 години е над 450 ч. средна аудиторна заетост. Като оценка за нейната всеотдайност и професионализъм в образователния процес е мнението на дипломираните студенти, които през 2012 г. и 2013 г. я посочват за «Най-добър асистент « на ФХФ .

От 2012 г. д-р Герова подготвя и изнася лекционни курсове по «Химия на лекарствени препарати» (избираем курс) за бакалаври, «Органични химични технологии» за студенти от Биологическия факултет, «Фармацевтична химия, II част» за студенти-магистри по Медицинска химия. Д-р Герова разработва и семинарните задачи към курса по Фармацевтична химия I и II част за студентите от специалност "Фармация".

Провежда практически упражнения по фармацевтична химия I и II част на студенти от специалност Фармация и магистри, специалност Медицинска химия. Води упражнения и на студенти от бакалавърски програми на ФХФ по дисциплините: Приложна органична химия, Химични технологии II ч., Химия на лекарствените препарати, Органична химия.

Д-р Герова работи активно и със студенти - дипломанти като ръководител и научен консултант. С нейно участие са разработени общо 10 дипломни работи, а една от тях, на която тя е научен ръководител е отличена с III-та награда в Националния конкурс за най-добра дипломна работа за 2009 г. организиран от Съюза на химиците в България.

В заключение, въз основа на информацията в изключително отговорно и прегледно подготвените материали за участие в конкурса и на някои лични впечатления, считам, че д-р Мариана Герова е един изявен опитен и непрекъснато развиващ се професионалист в областта на синтеза и охарактеризирането на нови хибридни хетероцикленни молекули с потенциална цитотоксична и др. фармакологична активност. Д-р Герова е и един много високо квалифициран университетски преподавател. Тя умее да работи със студентите и да предизвиква у тях желание за усвояване на знания и за самостоятелно решаване на творчески задачи.

Въз основа на гореописаните съображения и съобразявайки се с „Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски““ както и с „Препоръки за критериите при придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ за професионално направление „Химически науки““ считам, че личните качества, квалификация и приносите на гл.ас. д-р Мариана Стефанова Герова в научно-изследователската и учебно-преподавателска дейности отговарят напълно за заемане на академична длъжност „доцент“.

Препоръчвам убедено гл.ас. д-р Мариана Стефанова Герова да бъде избрана за доцент по направление 7.3. Фармация (Фармацевтична химия) към Катедра Фармацевтична и приложна органична химия на Факултет по химия и фармация, Софийски университет „Св. Климент Охридски“

София, 14.07.2017 г.

Проф. д-р Светла Богданова