

РЕЦЕНЗИЯ

на материалите, представени за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност „професор“ в Област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, Професионално направление 4.2. „Химически науки“ (Аналитична химия), обявен в ДВ, бр. 57 от 26.06.2020 г. за нуждите на Факултета по химия и фармация при Софийски университет „Св. Климент Охридски“

Рецензент: Наташа Трендафилова, проф. д-р, ИОНХ-БАН

Единствен кандидат в обявения конкурс за заемане на академичната длъжност (АД) „професор“ е доц. д-р **Ивайла Недялкова Панчева-Кадрева** (SCOPUS Author ID 6506664875).

Доц. д-р Ивайла Недялкова Панчева-Кадрева е родена на 12.05.1969 г. Висшето си образование тя завършва в Химическия факултет (ХФ) на Софийски университет (СУ) „Св. Кл. Охридски“ през 1993 г. с квалификация „Магистър по химия“ и специализация по неорганична и аналитична химия. През 2001 г., след успешна защита на дисертационен труд в ХФ на СУ, на Ивайла Панчева е присъдена образователната и научна степен (ОНС) „доктор“. В периода 1997-2006 год., като асистент в ХФ на СУ, тя провежда научни-изследвания, ръководи дипломанти и е научен консултант на докторанти. В периода 2006-2011 г., научната активност на кандидатката продължава като главен асистент, а след 2011 г. като доцент към ФХФ на СУ и лектор по аналитична, координационна и бионеорганична химия, както и като ръководител на дипломанти и докторанти. В своята научно-изследователска и преподавателска дейност тя се изявява като много активен и обещаващ изследовател и преподавател. В периода 2011–2019 г., доц. д-р Панчева става участник в управлението на ФХФ на СУ като Заместник-декан, отговарящ за докторантурите, международната дейност, научно-изследователската работа, проектното финансиране и акредитацията. Тя е била факултетен координатор по програма Еразъм+, има богат опит в подготовката, организирането и управлението на проекти, финансирани от ФНИ и по Седма рамкова програма на ЕС за научни изследвания и технологично развитие.

Обща характеристика на постъпилите материали. Представеният от доц. д-р Ивайла Панчева комплект материали за участие в настоящия конкурс е в пълно съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение, Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Кл. Охридски“ и Препоръчителните критерии при придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Кл. Охридски“ за Професионално направление 4.2 „Химически науки“. Справката на доц. д-р Панчева за изпълнението на минималните национални изисквания по чл. 2б от ЗРАСРБ за област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика в Професионално направление 4.2. „Химически науки“, при заемане на АД „професор“ показва, че кандидатката изпълнява и надвишава необходимия минимум по всички Групи показатели: по „В“ са постигнати 115 точки при необходим минимум от 100 т., по „Г“ - 251 т. при минимум от 220 т., по „Д“ - 138 т. при минимум от 120 т., по „Е“ - 209 т. при минимум от 150 т. и по „Ж“ - 180 т. при минимум от 120 т.

Научни публикации. Основните научни интереси и изследвания на доц. д-р Ивайла Панчева са в областта на биокоординационната и биоаналитичната химия и се състоят в синтезиране и модифициране на биологично активни вещества чрез координиране към метални йони с цел повишаване на техните терапевтични свойства. Тя е съавтор на 53 научни труда, от които 33 (над 62%) са публикувани в реферирани международни издания, 19 са в нереперирани списания, сборници с редактор/издателство и един автореферат. До сега, върху публикациите на доц. Панчева са били забелязани 336 цитирания (251 по Scopus). Индексът на Хирш е 9. Резултатите от научните изследвания с участието на кандидатката са били представяни многократно на научни форуми в страната и в чужбина. Представен е списък на 102 участия в конференции, от които 45 участия са доклади и 57 са постерни презентации.

За участие в настоящия конкурс, доц. д-р Панчева е избрала 22 оригинални научни труда, които не са били използвани при защитата на дисертацията ѝ за ОНС „доктор“ и в конкурса за АД „доцент“. Тези трудове описват актуални и изключително интересни в тематично отношение научни проблеми, изследвания и резултати. 19 научни труда (над 86%) са били публикувани в реферирани авторитетни списания в областта на нейните изследвания, с импакт-фактор и квантил, а 3 са научни съобщения в пълен текст в сборници с редактор/издателство. Разпределението на научните статии по квартали на списанията, в които са публикувани, е както следва: 2 статии са в списания от категория Q1, 5 са в списания Q2, 12 са в Q3 списания и 3 статии са в Q4 списания. В 12 от научните статии кандидатката е кореспондиращ автор, а в 6 - първи автор. Прегледът на научните публикации на доц. д-р Панчева показва, че те отговарят по брой, тема и качество на условията и темата на конкурса. Върху тези публикации, към датата на подаване на документите са били забелязани 40 цитата (28 в Scopus). За целите на конкурса са използвани общо 69 цитирания след заемане на академичната длъжност „доцент“. Резултатите от научно-изследователската дейност на доц. д-р Панчева след хабилизацията ѝ са били представяни на 16 национални и 30 международни научни форуми с 20 устни доклади и 26 постера.

Учебна дейност. Справката за учебната натовареност на доц. д-р Панчева показва, че научните дисциплини по които тя е лектор, Аналитична химия I и II и Аналитична химия (задължителни), са в пълно съответствие с темата на обявения конкурс за АД „професор“ - *Аналитична химия*. Преподавателската ѝ дейност във ФХФ и БФ на СУ включва обучение на студенти от специалностите „Фармация“, „Биология и химия“ и „Биология“ за ОКС бакалавър и ОКС магистър след средно образование. В периода 2012-2020 г., под нейно ръководство, са защитени 6 дипломни работи и 2 дисертационни труда. Към момента, кандидатката е ръководител на докторант Радослава Стамболийска (заочно обучение).

Проекти и други дейности. Материалите по конкурса съдържат данни за участия на доц. д-р Панчева в 10 научни проекта в периода 2012-2020 г. Два от тях са международни, а на три кандидатката е ръководител. Към датата на подаване на документите тя има три текущи научни проекта, финансирани от ФНИ, като на един от тях е ръководител. Заслужава

внимание и висока оценка нейното участие в проекта по ОП НОИР (2017), свързан с образованието и ученето през целия живот на студентите, докторантите и младите учени, който е от изключително значение за постигане на оптимална среда за обучение, научни изследвания, иновации и устойчиво развитие на човешкия потенциал в сферата на химическите науки, за адаптиране на образованието днес, за утрешния ден.

Към научната активност на доц. д-р Панчева следва да се добави още и участието ѝ като член в редколегията на списанието „The Scientific World Journal“ (Inorganic Chemistry). Заедно с колеги (M. Nedyalkova, H. Alexandrov, P. Petkov) тя участва и в съставянето на сборник с резюмета на международната научна конференция „Chemistry Today for Tomorrow“. След 2011 г., доц. д-р Панчева е провела редица специализации в Университета в Сегед, Унгария (2014, 2016, 2018, 2019 г.). Участва в международно сътрудничество и проекти с Университета Орхус, Дания, което и дава възможност да провежда авангардни и специфични експерименти. Проведените специализации и сътрудничества с водещи университети в Европа са допринесли за повишаване и на нейната квалификация и научно израстване и трайно са оформили образа на специалист - изследовател в областта на съвременната биокоординационна и биоаналитична химия.

Хабилитационният труд на доц. д-р Панчева е на тема: “Многообразието в свойствата на природния антибиотик *монензин*”. В него са описани интересни в тематично отношение и значими по постигнати резултати изследвания на кандидатката. Написан е на основата на шест публикации и е посветен на разнообразната координационна химия и обещаващите биологични свойства на комплексните съединения на полиетерния йонофорен антибиотик *монензин*. В детайли са описани свойствата на изолирания *монензин* както и способността му да взаимодейства с метални йони в различна степен на окисление. Проведени са квантово-химични изчисления, резултатите от които са допринесли за вникване в природата на комплексообразователните процеси и свойства. Проследени са характерните изменения, които настъпват в конформацията на лиганда *монензин* и неговата електронна структура при свързването му към металния йон, както и промените в електронната структура на последния, посредством спектри на кръгов дихроизъм и изчисления. Като последна фаза от изследванията, изолираният лиганд и неговите координационни съединения са подложени на биологични тестове за оценка на способността им да повлияват жизнеспособността на бактериални щамове и клетъчни линии.

Справката за приносния характер на научните трудове на доц. д-р Панчева е изчерпателна и много коректно очертава собствените ѝ приноси, които са в областта на дизайна (насочения синтез), структурното, спектрално и биологично охарактеризиране на новосинтезираните биокоординационни съединения.

Конкретните научни приноси, някои по-важни резултати и изводи от тях са представени накратко по-долу, в рамките на дефинираните от доц. д-р Панчева научни теми в две направления - биокоординационна и биоаналитична химия.

Комплекси на природни биологично активни вещества. Изучени са координационните свойства на йонофора *салиномицин* натрий по отношение на тежки метални йони. Установен е различен начин на координиране на *салиномицин*: бидентатно с Cd(II)

[Cd(Sal)₂(H₂O)₂] и полидентатно с Pb(II) [Pb(Sal)(NO₃)]. Изследванията са проведени във връзка с потенциалната антидотна активност на лиганда (*публ. 1*). Доказана е координацията на *салиномицин* натрий с двузрядни метални йони (Mn, Co, Cu, Ni и Zn). Получени са стерично стабилизиран DPPC:CHOL:DSPE-PEG-2000 липозомни състави на липофилните комплекси на *салиномицин* с Na(I), K(I), Mn(II), Co(II) и Ni(II), за които е установено, че са подходящ преносител на неутрални комплекси на *салиномицин* с моно- и двузрядни катиони. Доказана е цитотоксичност на комплексите и липозомните *салиномицирати* при три човешки туморни клетъчни линии (*публ. 4*). Изучено е координационното поведение на антибиотика *монензин* киселина по отношение на La(III), Nd(III) и Gd(III). Надеждна информация за координационния полиедър и състав на изолираните неутрални комплекси, [Ln(Mon)₃(H₂O)₃], е получена посредством подходящи спектрални техники (IR, ESI-MS, FAB-MS, EPR, SRCD). Образуването на заредени комплексни частици е доказано посредством спектри на кръгов дихроизъм със синхротронно лъчение (*публ. 17, 22*).

Биологична активност на метални комплекси на природни антибиотици. Биологичната активност на *монензин* киселина и комплексите ѝ с двузрядни йони на Ca, Mg, Co, Mn, Ni, Zn, както и на *монензин* с La(III) и Nd(III) е изследвана срещу серии от различни клетъчни линии. Установено е, че всички съединения намаляват значително жизнеспособността и пролиферацията на третираните клетки. Постигната е основната цел на изследванията – изолираните метални комплекси са по-ефективни от некоординирания лиганд (*публ. 2, 3, 17, 20*). Доказана е способността на комплексите на *монензин* с двузрядни йони на Ca, Mg, Co, Mn, Ni и Zn да потискат видимо растежа на бактериални клетки срещу Грам-положителния анаеробен бактериален щам *Clostridium perfringens* spp. Установено е, че въпреки сходната структура, активността на *монензинатните* комплекси срещу изследваната бактериална култура варира, но в повечето случаи новополучените съединения са с по-добра *in vitro* активност от киселата форма на антибиотика (*публ. 6*). Оценена е острата токсичност на структурно охарактеризирани комплекси на *монензин* и *салиномицин* с Na(I), Mg(II), Ca(II), Mn(II), Co(II), Zn(II) в *in vivo* експерименти при мишки. Показано е, че комплексите на *салиномицин* с Ca(II) и Mg(II) са с най-висока токсичност сред тестваните съединения (*публ. 8*). При изучаването на координационните свойства на макролидния антибиотик *тилозин* по отношение на Cu(II) са доказани два типа комплекси: моноядрен [Cu(Tyl)₂] и диядрен [Cu₂Tyl₂X₂], X = Cl⁻, NO₃⁻. *Тилозин* и неговите комплекси се оказват сравнително нетоксични съединения при бели мъжки ICR мишки. Оценена е *in vitro* антибактериална и SOD-имитираща способност и е установено, че комплексите са перспективни агенти от некоординирания антибиотик *тилозин* база (*публ. 21*).

Комплексообразуване на йонофорни антибиотици в разтвор. Проведени са пионерни изследвания на *монензин* и комплексите му с едно- и дву-зарядни метални йони със спектри на кръгов дихроизъм (CD/SRCD), с които за първи път са регистрирани настъпващите при координация промени в пространствената конформация и електронната структура на лиганда. Установено е, че CD спектрите на лиганда (киселина) в присъствието на Li(I), Na(I), K(I), Rb(I), Ag(I), Et₄N⁺ в метанол са много чувствителни към координиращите се катиони и могат да бъдат използвани за тяхното идентифициране. За предсказване на структурата в разтвор е проведено компютърно моделиране в рамките на теорията на

функционала на плътността и модела на имплицитния разтворител. Това изследване е показало, че структурата на *монензин* в разтвор е много близка до тази определена в твърдо състояние (*публ. 11*). Изчисления в рамките на време-зависимата теория на функционала на плътността (TDDFT) са потвърдили предположението, че спектралните промени са резултат от конформационни промени в лиганда, предизвикани от свързването на еднорядните катиони и директно включване на електроните на метала в електронните преходи на *монензин*. Установено е, че в зависимост от молното съотношение метал-лиганд, *монензинатният* анион образува неутрални и положително заредени комплексни видове с двузрядни метални йони (Ca, Mg, Co, Mn, Ni, Zn и Cd), чието координиране характерно повлиява SRCF спектъра на лиганда. Изчислено е разпределението на частиците, индивидуалните спектри на двата комплексни вида, както и техните условни стабилитетни константи. Дадена е оценка на относителния афинитет на *монензин* да координира двузрядни метални йони (*публ. 18*). Афинитетът на *монензин* да координира еднорядни метални катиони е оценен в рамките на теорията на функционала на плътността и PCM модела. Определени са факторите, които могат да доведат до образуването на комплекси между *монензинатния* A анион и метални йони от групи IA и IB. Свободната енергия на Гибс при заместване на свързания с лиганда Na(I) йон с Li(I), K(I), Rb(I), Cs(I), Cu(I), Ag(I) и Au(I) е използвана за оценка на предпочетеното свързване. Намерена е връзка между размера и селективността на металните йони и за пръв път е изучена ролята на разтворителя. Установено е, че полиетерният йонофор се свързва селективно с Na(I) в полярни разтворители, докато в по-малко полярни разтворители може да стане селективен по отношение на Li(I) или Cu(I) (*публ.19*).

Метални комплекси на ацетилхолинестеразни реактиватори. В рамките на тази тема е изучена координационната способност на серия оксим-съдържащи реактиватори на ацетилхолинестеразата (ACE) по отношение на Pd(II) и Pt(II) (BT-07 (K005), BT-08 (K033), BT-07-4M (K074) и обидоксим). Експериментите са доказали, че образуването на комплексни видове протича по-бързо при Pd(II) в сравнение с това при Pt(II). Биологичните тестове за *in vitro* реактивация на инхибирана с параоксон мозъчна ацетилхолинестераза от плъхове (*обидоксим*) са показали, че новите комплексни частици са със значително по-ниска активност от некоординирания лиганд, което е обяснено със стабилността на комплексите в разтвор и с депротонирането на необходимите за възстановяване на ензимната активност оксимни групи на лиганда (*публ. 9, 13*).

Свойства на фосфолипаза A₂, изолирана от випоксин. Свойството на секретирания фосфолипаза A₂ (sPLA₂) да катализира хидролизата на естествени и изкуствени субстрати е оценена в присъствие на двувалентни Ca, Mg, Sr, Ba и Cd йони. Установено е, че хидролизата на естествените глицерофосфолипиди протича в най-висока степен когато ензимът се активира от Ca йони, докато хидролизата на изкуствения субстрат се улеснява от метални йони с йонни радиуси по-големи от този на Ca(II), напр. Sr(II) и Ba(II). Доказано е, че промените в конформацията настъпват при координацията на металните йони и предшества хидролизата (*публ. 5*). В друго изследване, хемолитичната активност на секретирания фосфолипаза (sPLA₂) е изследвана в присъствието на наситени (палмитинови) и ненаситени (олеинови) мастни киселини, като е намерено, че олеиновата

киселина повишава хемолитичната активност на sPLA₂ в зависимост от концентрацията. Изследванията са показали, че добавянето на хепарин към суспензия от червени кръвни клетки (RBC) (съдържаща sPLA₂ или смес от sPLA₂ и съответната мастна киселина) води до инхибиране на хемолитичната активност, а образуването на *ехиноцити* предполага, че RBC е евентуална мишена, атакувана от sPLA₂ субединицата на *випоксин*. Установено е още, че випоксиновата sPLA₂ инхибира дозо-зависимо агрегацията на тромбоцитите, когато арахидоновата киселина и колагенът са използвани като индуциращи агенти (*публ. 7*).

Оралната течност (ОТ) като обект на изследване в съдебната токсикология. Изследвани са редица параметри на оралната течност, които биха могли да послужат като маркери за нейната идентичност/разреждане. Получените данни са показали, че протеиновият профил и α -амилазната активност могат да бъдат използвани като маркери за идентичност на пробите, докато нивата на креатинин могат да служат като индикатор за разреждане/стабилност на ОТ. Оценени са и условията на съхранение на ОТ (температура, период, стабилизатори) (*публ. 10*). Проведени са изследвания на сухото орално петно, което може да се използва за съхранение и транспортиране, както и за елиминиране на ензимно и хидролизно разграждане на анализите. Усъвършенствана е процедура за извличане на наркотици от оралната течност и съответното сухо петно и е оценена приложимостта на техниката за сухи петна с цел откриване на забранени субстанции. Процедурата е валидирана чрез използване на орална течност от субекти употребили забранени субстанции. Извод от изследванията е, че лекарствена злоупотреба може да бъде оценена чрез техниката на сухото петно, която е обещаваща алтернатива на течната проба (*публ. 12*).

Анестетици и психоактивни вещества. В рамките на тази тема, доц. д-р Панчева е участвала в провеждането на специфични експерименти, които са помогнали разследването на предполагаемо самоубийство със силно и бързо действащата сънотворна субстанция - *пропофол*. Той е бил определен количествено във всички налични биологични проби и на базата на токсикологичните резултати и тези от аутопсията е било доказано, че смъртта е причинена от предозиране на *пропофол* (*публ. 14*). В друго изследване, с подходяща комбинация от експериментални техники (газова хроматография-мас спектрометрия и ядрено-магнитен резонанс) е установено съдържание на синтетичния канабиноид 5F-ADB (5F-MDMB-PINACA) в пет „билкови смеси“ (*публ. 15*). Проведени са изследвания за доказване на индуцирана от наркотици и свързана с наркотици смърт, в резултат на остра интоксикация с два синтетични канабиноида, 5F-ADB и FUB-AMB (*публ. 16*).

Обобщени научни приноси. Основните научни приноси в изследванията на доц. д-р Ивайла Панчева са в областта на биокоординационната и биоаналитичната химия. Те се състоят в детайлното изучаване на координационната способност на биологично-активни съединения по отношение на едно-, дву- и тризарядни метални йони, с цел получаване на нови комплексни видове с биологични свойства и активност по добра от тази на изолираните лиганди. Следва да се отбележат огромната по обем работа и приносите на кандидатката при прецизното и находчиво оптимизиране на условията за тяхното получаване и оформяне на най-подходящата стратегия за синтез. Многобройните експерименти, проведени с цел доказване и охарактеризиране на новополучените комплекси с различни спектрални техники, включително с използването на теоретични модели и изчисления, са съществен

принос към съвременната координационна химия. Голяма част от изследванията на доц. д-р Ивайла Панчева са посветени на биологичните експерименти, от които са получени ценни резултати за биологичната активност и приложение на новите комплекси. Приносите ѝ се състоят в планирането на биологичните експерименти и в подбора на условията при *in vitro* и *in vivo* експериментите.

Заключение. Проведените от доц. д-р Ивайла Панчева задълбочени интердисциплинарни научни изследвания я определят като талантлив учен и експерт в областта на биокоординационната и биоаналитичната химия. В своите изследвания тя е провела многобройни целенасочени и прецизни експерименти, предложила е стратегии и оригинални методи за синтез на нови биосъединения, изследвала е тяхната структура, координационни и биологични свойства и активност. Доц. д-р Панчева притежава дълбоки фундаментални познания и безспорна научна квалификация в областта на химията и биологията, което ѝ осигурява потенциал за провеждане и ръководене на авангардни научни изследвания в бъдеще.

След анализа на представените в конкурса материали: научни трудове, хабилитационен труд, данни за преподавателска, експертна и организационна дейност, участия в научни проекти и научни форуми, давам своята положителна оценка и гласувам с „да“ за избора на доц. д-р **Ивайла Недялкова Панчева-Кадрева** на академичната длъжност „**професор**“ във ФХФ при СУ по Професионално направление 4.2. „Химически науки“, научна специалност „**Аналитична химия**“.

07.10.2020 г., София

Рецензент: