

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р **Ивайло Петров Иванов**, Медицински факултет при Медицински Университет – София, член на Научно жури, назначено със заповед № РД-38-90/20.02.2023 г. на Ректора на СУ "Св. Климент Охридски"

Относно: Дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен "доктор" по професионално направление 4.2 Химически науки (Аналитична химия) на тема: „„Некласически“ противотуморни препарати на основата на метални комплекси-синтез, структура и свойства“, с автор **Вяра Николаева Велчева**, задочен докторант към катедра Аналитична химия

От представените документи по конкурса е видно, че дисертантът е представил пълен набор документи, в пълно съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение.

Вяра Николаева Велчева е асистент в катедра „Аналитична химия“, Факултет по Химия и Фармация, СУ „Св. Климент Охридски“, от ноември 2017 г. От 02.02.2015 г. тя е редовен докторант в катедрата по Аналитична химия. Със заповед №РД-20-1715/10.11.2017 г. на Ректора на СУ "Св. Климент Охридски" редовната докторантура е трансформирана в задочна, а със заповед №РД-20-606/21.03.2018 г. тя е отчислена с право на защита. През 2016 г. е била на 3-седмична специализация в Заарландски университет, Заарбрюкен, Германия.

В дисертационния труд са включени две публикации в специализирани научни списания с общ импакт фактор 6.89 (Zeitschrift für Kristallographie - New Crystal Structures с IF 0.365 и Pharmaceutics с IF 6.525), както и 10 участия в научни конференции по темата на дисертационния труд.

Един от най-широко прилаганите химиотерпевтици е цисплатин, координационно съединение на Pt(II). Въпреки високата му ефективност срещу редица туморни заболявания, неговото приложение в определена степен се ограничава от проявата на тежки странични ефекти, което е типично за широк спектър от антитуморни лекарствени субстанции, както и от възникването на резистентност на определени туморни видове. Това определя интереса към синтеза на нови антитуморни вещества, като едно от тези направления е на основата „некласически“ комплекси, в частност комплекси на Pt(IV).

Дисертационният труд е посветен на синтез, охарактеризиране и *in vitro* тестване върху различни човешки туморни клетъчни линии на комплекси на основата на Pt(IV). Избраният органичен лиганд е 1,3,5-триамино-1,3,5-тридеокси-*cis*-инозитол с тривиално наименование *taci*, който е от групата на олигоаминоолигоалкохолите. В структурата на този лиганд се включват два типа донорни атоми - азотни и кислородни. Това дава възможност за реализация на различен тип координиране с даден метален йон.

Представеният дисертационен труд е написан на 125 страници, съдържа стандартните раздели, като 59 страници са отделени на представянето на резултатите и тяхното обсъждане и 9 страници за експерименталната част. Дисертацията съдържа 13

таблицы, 75 фигури, 5 схеми и са цитирани 124 литературни източника, както и 7 страници приложения. В 65 от фигурите, в 5 схеми и 4 от таблиците са представени оригинални резултати от изследванията на докторантката.

Литературният обзор, който е написан на 29 страници, обхваща всички важни аспекти свързани с химията и биологичната активност на комплекси на Pt(II) и Pt(IV), както и комплексобразуващите свойства на *taci*, свързани с целите на дисертационния труд. Обзорът е написан ясно и на добър научен език. Направена е значителна по обем библиографска справка и е обработена значително количество информация, което е позволило да се формулира точно и ясно целта на дисертацията и удачно да се подберат задачите за нейното реализиране.

Използван е голям набор от инструментални методи за структурно охарактеризиране на новосинтезираните комплекси. Прилаганите методи, включително и синтезът на комплексите са описани подробно с оглед възможността те да бъдат възпроизведени. Оценката на цитотоксичните свойства и общата токсичност на комплексите е направена прецизно.

Основните резултатите и научните приноси в дисертационния труд са:

- Получени са осем комплекса на Pt(IV) с лиганда 1,3,5-триамино-1,3,5-тридеокси-*cis*-инозитол (*taci*), като са установени три различни типа по отношение на състава на вътрешната координационна сфера. Тяхната структура е определена в твърда фаза и в разтвор.
- Изследвана е стабилността на комплексите по отношение на заместване на лигандите при различни условия. Във физиологични условия е наблюдавано заместване на йодидни йони с хидроксидни в координационната сфера на комплекса 1A. При комплекса 2A не се наблюдава заместване в координационната сфера при различните условията.
- Комплексите 1A и 2A проявяват концентрационно-зависима антипролиферативна активност към избрана група от човешки туморни клетъчни линии, включително и такива, които са резистентни към цисплатин. Ефектът, който проявява комплекс 1A към някои клетъчни линии е сравним с този на референтния цитостатик, а при две клетъчни линии (SAOS-2 и HL-60/CDDP) този ефект е значително по-силно изразен. Комплексът 2A е със значително по-слаб ефект отколкото 1A.
- Комплексите 1A и 2A проявяват по-ниска обща токсичност спрямо цисплатин.
- Индексът на селективност на комплекса 1A е 3.8, което дава основание за извършване на допълнителни изследвания, с оглед възможното приложение на този комплекс като антитуморен препарат.
- За първи път са изследвани комплекси на Pt(IV) с различна структура на вътрешната координационна сфера, съществено отличаваща се от „класическите“ представи за противотуморни платинови лекарства.

Авторефератът отразява адекватно съдържанието на дисертацията.

Към дисертационния труд имам някои забележки, които обаче не намаляват неговата научна стойност:

На стр. 28 във връзка с избора на лиганд е написано: „2) да има структура, сходна със структурите на биомолекули, за да се благоприятства възприемането на лекарството от организма.“ Дали структурата на дадено вещество е близка или наподобява някакви биомолекули или е коренно различно по структура на веществата в живия организъм, не може да служи като критерий на базата, на който да се предскаже неговата биологична активност, включително токсичност. За да се подбере подходящ обект за изследвания е необходимо да се използват база данни, в които да има информация за подобни съединения или да се знае неговата молекулна „мишена“.

На страници 81 - 85 са представени и обсъдени мас-спектрите на tac_1 , A1 и A2. В тях има фрагментни йони, които според докторантката са получени вследствие на загуба на хидроксилна група. Загубата на неутрална маса в тези случаи е от 15.9952 до 15.9956, което съответства на загуба на кислород (изотоп ^{16}O).

Заключение: Дисертационният труд на Вяра Велчева е достатъчен по обем и е осъществен на високо професионално ниво. Стилът е ясен, данните са акуратно представени, подробно са описани оригиналните резултати, направени са точни изводи и са посочени приносите. Този научен труд отваря нова страница към синтез и изследване на антитуморната активност на комплекси на Pt(IV) с „некласическа“ структура, по отношение представите за противотуморни платинови лекарства.

Дисертационният труд на Вяра Велчева, съответства на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение, както и на изискванията за придобиване на научната степен „доктор“ от Правилника на СУ „Св. Климент Охридски“ за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности.

Въз основа на казаното по-горе, убедено изразявам положителното си становище и си позволявам да препоръчам на уважаемото Научно жури да присъди на **Вяра Николаева Велчева** образователната и научната степен „доктор“ по научна специалност 4.2. Химически науки (Аналитична химия).

18.04.2023 г.

доц. И. Иванов
член на Научно жури