

СТАНОВИЩЕ

относно дисертационен труд на тема:

**„Некласически“ противотуморни препарати на основата на метални комплекси -
синтез, структура и свойства**

представен от **Вяра Николаева Велчева**

**за присъждане на научната и образователна степен „доктор“
по 4.2. Химически науки (Аналитична химия)**

от доц. д-р Галина Георгиева Генчева-Кисъовска

член на научното жури, назначено

със Заповед на Ректора на СУ „Св. Кл. Охридски“ No РД-38-90/20.02.2023 г.

и научен ръководител на докторанта

1. Актуалност на тематиката

Представеният дисертационен труд е в областта на прилагане на инструментални методи за анализ при определяне на молекулна структура в твърда фаза и разтвор, както и за изучаване на свойствата и отнасянията на нови координационни съединения. Обект на изследване са октаедрични комплекси на Pt(IV) с лиганда, известен с тривиалното име 1,3,5-триамино-1,3,5-тридеокси-*cis*-инозитол (*taci*), проектирани за противотуморни препарати. Въпреки, че след откриване на най-мощното противотуморно лекарство, цисплатин, са синтезирани и изучавани като лекарства огромен брой метални комплекси, в клиничната практика са включени само няколко негови структурни аналога, които не показват предимства по отношение на фармакологичен профил. Днес, многобройните изследвания са насочени към конструиране на структури на нови съединения (включително и метални комплекси), които да бъдат специфично ефективни при определени клетъчни видове. Особеностите на комплексните съединения като химични видове, определят огромни възможности за фина настройка на структура и свойства, и по този начин - за постигане на специфичен противотуморен ефект. Дисертационният труд е част от системните изследвания на групата по *координационни съединения към Лабораторията по молекулна спектроскопия за структурен анализ* върху стратегиите при конструиране на цитотоксични метални комплекси. Приложените фактори при моделирането на координационния полиедър на комплексите в това изследване са: 1) Природа на металния йон: изучаваните съединения са комплекси на платина в по-високата +4 степен на окисление; 2) Избор на лиганда: съединението е тридентатен лиганд, който въпреки функцията си на „носещ“ лиганд, едновременно заема екваториални и аксиални позиции в координационния полиедър, а това, че е 1,3,5-триамино-аналог на биомолекулата *туо*-инозитол дава основание да се очаква, че ще бъде „благоприятен“ за организма. От друга страна, съединението е изучавано и като лекарство, поради добрите си хелатообразуващи свойства; 3) Изходният за комплексообразуването, Pt(IV)-йодиден комплекс дава възможност за контрол на реакциите на последователно заместване на изходните лиганди от вътрешната координационна сфера, като в комплекса с незаместени три I-лиганда, те изпълняват роля на „напускащи“ лиганди. Така моделираният координационен полиедър на комплексите, принципно различен от класическите представи, е основа за физикохимични свойства, насочени към подобряване механизма на противотуморно действие. Анализът на направените пилотни „*in vitro*“ антипролиферативни тестове за два от комплексите, A1 и A2 (наименовани от докторанта *taciplatin* и *ditaciplatin*) доказва благоприятен фармакологичен и токсикологичен профил, както и механизъм на действие, който преодолява цисплатиновата резистентност.

Следователно, може да се очаква, че предложените съединения с „некласическа“ структура са перспективни за конструиране на противотуморни лекарства.

2. Представяне на докторант Вяра Велчева и научни приноси

Докторант Вяра Велчева е зачислена за редовна докторантура през м. февруари, 2015 г. От м. ноември, 2017 г. редовната докторантура е трансформирана в задочна и тя е отчислена с право на защита през м. март 2018 г. В този период, през учебната 2015-2016 г., докторантът с конкурс е назначен за хоноруван асистент, а от м. ноември, 2017 г. също с конкурс - за щатен преподавател на асистентско място. Като асистент Вяра Велчева е с отлична атестация и висока оценка от студенти и колеги. В преподавателската си работа, освен упражнения в курсовете по Аналитична химия е водила и упражнения в курса по инструментални методи, съответно по ЯМР и UV/Vis спектроскопии.

В изучаване на процесите на комплексообразуване на Pt(IV) с лиганда *taci* и охарактеризиране на структурата на някои от комплексите, Вяра Велчева се включи още по време на студентския си стаж в групата. Изследванията в областта са основа на дипломните работи, с които тя през 2012 г. защитава бакалавърско ниво и през 2014 - магистратура. През времето на докторантурата, задълбочената научно-изследователска работа доведе до следните резултати: 1) успешно прилагане на ефекта на реакционните условия за насочване на начина на координация на лиганда, с цел моделиране на състава и структурата на получените Pt(IV)-*taci* комплекси; 2) охарактеризирана беше структурата на нови съединения в твърда фаза; 3) изучени бяха структурата и стабилността на комплексите във воден разтвор при различна киселинност и състав на средата, а за комплекса *taciplatin* – и в среда на моделирани физиологични условия; 4) предложена бе връзка между антипролиферативните свойства на комплексите 1A и 2A и структурните им характеристики; 5) установено бе, че важен етап, свързан с биологичните отнасяния, е процесът на хидролиза.

В експерименталната работа по изпълнение на задачите от дисертацията, докторант Вяра Велчева усвои прилагането и интерпретацията на данните от серия инструментални методи за характеризиране на молекулна структура, като:

- 1) Метод на рентгеновата дифракция за определяне на структура на монокристални образци. Трябва да се подчертае, че докторантът е подготвен на високо ниво и владее прилагането на широко използвани софтуерни програми за решаване, уточняване и контрол на решенията на структури от дифракционни данни;
- 2) Успешно прилага методи на молекулната спектроскопия като ИЧ и твърдофазен ЯМР за определяне на структура на поликристални образци;
- 3) За изследване на структура в разтвор и процеси на хидролиза, докторантът овладя 1D и 2D - техниките на ЯМР-спектроскопия в разтвор и масспектрометрия.

Не на последно място, докторант Велчева успешно изучи и прилага методите и подходите на синтетичната координационна химия.

Обучението по време на докторантурата в школи с насоченост: медицински химия и кристалография, както и работата ѝ по проекти, допълнително даде възможност за изграждането на Вяра Велчева като добре подготвен учен.

3. Анализ на дисертационния труд и публикациите.

Дисертацията е написана на 125 страници. В увода ясно се очертава актуалността на тематиката, както и предимствата на октаедричните Pt(IV)-комплекси като противотуморни агенти. Специално внимание е отделено на избора на органичния лиганд, *taci*. Трябва да се подчертае, че изследванията върху

координационните свойства на този лиганд започват с общ научен проект с групата на проф. Хегетчвайлер, Института по Неорганична химия на Саарландския университет, в лабораторията на който са получени и изследвани по отношение на структура и свойства, комплексите на този лиганд с почти всички метални йони. Единствените и значими резултати, обаче, за комплексобразователните отнасяния на този лиганд към металните йони от платиновата група са получени в нашата група, а като част от тези изследвания е и представеният дисертационен труд. В литературния обзор са обсъдени използваните в клиничната практика лекарства на основата на комплекси на Pt(II). Анализирани на базово ниво е ефектът на структурата върху механизмите на действие и резистентност, както и за индуциране на странични ефекти. Обсъдени са предимствата, които биха могли да се постигнат при използване на комплексите на Pt(IV), въпреки че до сега нито едно от тестваните съединения не е достигнало до клиничната практика. Разгледани са и възможните начини на координация на лиганда $tac1$ с примери за негови комплекси от литературата. На основата на анализа, направен в литературния обзор, е формулирана основната цел на дисертацията и следващите от нея задачи. В експерименталната част са описани методите и условията на изследването, както и използваната апаратура при различните експерименти. Прецизно са представени синтезите на комплексите, най-простите спектрални характеристики и данни за елементния състав. Резултатите от дисертационния труд са обсъдени и обобщени от стр. 47 до стр. 105, илюстрирани с 65 фигури и 5 таблици, като допълнително 6 таблици са представени в приложение 10. Искам да подчертая и високото качество на фигурите, особено тези, които представят структурните изследвания, получени с метода рентгеновата дифракция. Цитираните литературни източници са прецизно и правилно подбрани. На основата на анализа на научните резултати точно и ясно са формулирани изводите.

С резултати от дисертационния труд са публикувани две статии, съответно върху кристалната структура на изходния лиганд (*Z. Kristallogr. - N. Cryst. Struct.* **2021**) с ранг **Q4** и върху структура, свойства и биологични тестове на комплексите *taciplatin* и *ditaciplatin* (*Pharmaceutics* **2022**, 14, 2057) с ранг **Q1**. Материали от научните си изследвания, докторантът е представил на 10 научни форума.

4. Заключение

Представените материали по дисертацията напълно съответстват на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ в Софийския университет „Св. Климент Охридски“ и Препоръчителните критерии на Факултета по химия и фармация при СУ за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности за професионално направление 4.2 „Химически науки“. Дисертационният труд, представен от ас. Вяра Велчева представлява задълбочено научно изследване. Резултатите от това изследване могат да се квалифицират като научно-приложни с оригинален научен принос и като новост в направлението. В хода на работата си, дисертантът показва задълбоченост, мотивираност и разви компетентност, както в областта на прилагане на инструменталните методи за анализ при изучаване на молекулна структура и свойства, така и в теорията и практиката на координационната химия.

Това ми дава основание за висока оценка на извършената работа по научното изследване и постигнатите научни резултати. Затова и убедено предлагам на Почитаемото научно жури да гласува за присъждане на образователната и научна степен “доктор” по професионално направление 4.2 „Химически науки” (Аналитична химия) на **ас. Вяра Николаева Велчева**.

доц. д-р Галина Генчева

21.04.2023 г.