

РЕЦЕНЗИЯ

от Светлана Димитрова Симова, R4 в ИОХЦФ-БАН, проф. дхн

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор' съгласно заповед РД-38-90/20.02.2023 г. на Ректора на СУ „Св. Кл. Охридски“

в област на висше образование “Природни науки, математика и информатика”, професионално направление – 4.2 Химически науки, докторска програма – „Аналитична химия“

Автор: Вяра Николаева Велчева

Тема: „Некласически“ противотуморни препарати на основата на метални комплекси-синтез, структура и свойства.

Научен ръководител: доц. д-р Галина Генчева – ФХФ-СУ

1. Общо описание на представените материали

Автор на дисертационния труд е Вяра Николаева Велчева, – докторант в редовна и задочна форма на обучение към катедра „Аналитична химия“ с научен ръководител доц. д-р Галина Генчева – ФХФ-СУ, понастоящем асистент в същата катедра.

Представените от г-жа Вяра Велчева комплект материали на хартиен и електронен носител са в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на ФХФ-СУ, и отговарят на критериите на ФХФ-СУ за придобиване на научната и образователна степен „доктор“. Докторантката е приложила 2 броя публикации, описала е участие в 3 научни проекта, финансирани един от ФНИ-МОН и два от ФНИ-СУ с ръководител доц. д-р Галина Генчева, и в 10 научни конференции, от които две в чужбина. Отбелязано е значително участие и в учебната дейност по аналитична химия и инструментални методи за няколко различни специалности. Материалите са прегледни и информативни, позволяващи лесна ориентация в тях.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Вяра Велчева завършва обучение по компютърна химия като бакалавър и по медицинска химия като магистър във Факултет по Химия и Фармация, СУ „Св. Кл. Охридски“ през 2012 и 2014 г. От 2015 г. е зачислена като редовен докторант в катедра „Аналитична химия“, а през 2017 г. минава в задочна форма. През 2018 г. е отчислена с право на защита. От края на 2015 г. започва работа като асистент и съвместява

докторантската работа с преподаване на студенти. Повишава квалификацията си в няколко симпозиума и специализирани курсове по био-неорганична химия и кристалография. През 2017 г. осъществява триседмична специализация в Университета в Саарбрюкен. Полага с отличен успех и базовите изпити по специалността и английски език в ФХФ-СУ.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Тематиката е в актуално направление на координационната химия. Изследванията през последните години показват, че не се очаква структурни аналози на цисплатина да предоставят значими предимства, което обосновава необходимостта от разработване на други стратегии за моделиране на противотуморни препарати. Докторантката се насочва към комплекси на основата на Pt(IV), за които очаква потенциална противотуморна активност, като избира полифункционалния лиганд *cis*-2,4,6-триаминоциклохексан-1,3,5-триол като перспективен за получаване на различни по структура метални комплекси, варирайки условията за получаването им.

4. Познаване на проблема

Докторантката е добре запозната с тематиката на дисертацията, което е отразено в литературния обзор, който заема около една четвърт от дисертацията, описвайки както известните досега противотуморни препарати на основата на платинови метални комплекси, връзката структура-активност, известните стратегии за моделиране на комплекси с противотуморна активност. Подробен литературен анализ е представен и за използвания лиганд.

5. Методика на изследването

На основата на познанията за получаване и свойства на метални комплекси с Pt(IV) са намерени условия за получаване на различни комплекси. Химическата структура и свойствата им в разтвор при различни условия и в твърда фаза са изведени и потвърдени с рентгеноструктурен анализ, ЯМР спектроскопия, ИЧ спектроскопия и масспектрометрия. Извършени са анализи за *in vitro* антипролиферативна и нефротоксична активност и е оценена цитотоксичната активност на два от ново синтезираните комплекси. Използваните методи са съвременни, адекватни за постигане на поставените цели и компетентно извършени, като следва да се отбележи, че на места описанията не са на

необходимия научен език, като в някои случаи тълкуването на данните е свърх интерпретативно.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Материалът в дисертацията е подреден по класическата схема. След литературния обзор са изведени целите и задачите. Експерименталната част описва подробно извършените експерименти. Най-съществена част от дисертационния труд и най-голяма по обем е частта „Резултати и обсъждане“. В нея са подробно обсъдени свойствата на получените комплекси при различни условия, като са приложени различни методи за доказване на структурата и някои характеристики на изследваните комплекси и смеси. В твърда фаза получените комплекси са доказани с рентгеноструктурен анализ и са охарактеризирани с ^{13}C , ^{15}N ^{195}Pt ЯМР спектри и ИЧ спектроскопия. В течна фаза са извършени подробни изследвания за включване на карбаматни химични видове и смеси от комплекси в различно съотношение. Дисертантката се е справила успешно със сериозните предизвикателства за достоверна интерпретация на състава им посредством използване на едномерни и двумерни спектри от различен вид – хомо- и хетероядрени с доказване както на директната свързаност по химичните връзки, така и на взаимодействията посредством спин-спиново взаимодействие през две и повече връзки. Определени са и спинови константи между протони и между протони и платина. С ЯМР спектроскопия е изследвано влиянието на рН във водни и фосфатно-буферирани разтвори върху стабилността на комплексите и съотношението им, както и на добавени редуциращи реагенти. Процесите на хидролиза са проследени и с масспектрометрия, като са установени различия с резултатите от ЯМР изследванията главно поради концентрационни разлики при използване на двата метода. Подробно дискутирани са и данните за цитотоксичната активност на ново синтезираните платинови комплекси в сравнение с референтния цитостатик цисплатина спрямо спектър от човешки туморни клетъчни линии. Експерименталните резултати и преобладаващата част от описаните дискусии са коректно представени, не предизвикват съмнение и представляват адекватно описание на проведените изследвания.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Основните приноси на дисертацията са научни и донякъде научно-приложни. Те могат да се охарактеризират като новост за науката и като разширяване на съществуващите знания. Те представляват ценен принос към познанията за моделиране и

свойства на метални комплекси с Pt(IV) като потенциални противотуморни препарати. Могат да се отбележат следните по-важни приноси:

- Получени са три вида комплекси на Pt(IV) с лиганда *cis*-2,4,6-триаминоциклохексан-1,3,5-триол, с различен състав на координационната сфера.
- Структурата на отделните комплекси и смеси от тях са еднозначно охарактеризирани в твърда и течна фаза.
- Определена е стабилността на комплексите по отношение на процеси на лигандно заместване при различни условия.
- За два от комплексите е доказана концентрационно-зависима антипролиферативна активност към група от туморни клетъчни линии, включваща такива резистентни към цисплатина. Комплексите показват алтернативни фармакологични свойства поради успешно преодоляване на механизмите на инактивиране, характерни за цисплатина и показват по-ниска обща токсичност и повишена селективност към туморна тъкан в сравнение с цисплатина.

Трябва да се отбележи, че дисертантката е извършила голяма по обем експериментална работа, изложила е коректно получените резултати и ги е коментирала компетентно. Тя е усвоила разнообразни съвременни методики - техники за синтез на координационни съединения, спектрални методи и подходи за структурното им охарактеризиране, методи за изследване на стабилността им при различни условия, както и за оценка на цитостатичност. Това убедително показва, че образователната цел на дисертационния труд е успешно изпълнена. Налице са и добри перспективи за по-нататъшно успешно научно развитие.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Част от материала на дисертацията е оформена в 2 научни съобщения, публикувани в списания, индексирани в Web of Science и/или Scopus, едното от които – *Pharmaceutics* - е в първия квантил (Q1). Дисертантката е първи автор и на двете публикации. Някои от резултатите на дисертационния труд са представени и на десет международни научни форуми.

9. Лично участие на докторанта(ката)

Не познавам лично Вяра Велчева, но проведох личен разговор с нея за обсъждане резултатите от дисертационния труд. Останах с добри впечатления от нея като опитен експериментатор, добре запознат с литературата по въпросите, по които работи. Убедена съм, че приносите в работата са основно лично нейни, разбира се с необходимата подкрепа и напътствия от научния ѝ ръководител.

10. Автореферат

Авторефератът отразява коректно и изчерпателно съдържанието на дисертационния труд и го приемам без забележки по същество.

11. Критични забележки и препоръки

Като цяло работата е написана стегнато, ясно и логично. Имам някои дребни забележки, както следва:

- Дисертационният труд е добре да бъде преработен в по-изчистен научен стил.
- Тълкуването на химичните отмествания следва да се ограничава единствено върху факторите, които им влияят – електронни, полеви и анизотропни.
- Константите на спин-спиново взаимодействие следва да бъдат представени в пълен размер, независимо от начина на измерването им и с точност не по-голяма от 0.1 Хц.
- Да се избягват изрази като „записване на спектри“, чуждици като „резолюция“, „дисордер“ и други.

Тези бележки са предимно от технически характер и съвсем не намаляват стойността на представения дисертационен труд.

12. Въпроси

- Какви са σ - и π - електронните свойства на кислород, хидроксилна група и йонизираните им форми?
- Каква е молекулната симетрия на комплекси L1 и L2?

- Кога конформация „стол“ може да се характеризира като енергетично неизгодна?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на ФХФ-СУ.

Дисертационният труд показва, че докторантката Вяра Велчева **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Аналитична химия“ като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’** на

Ас. Вяра Николаева Велчева

в област на висше образование “Природни науки, математика и информатика”,
професионално направление – 4.2 Химически науки,
докторска програма – „Аналитична химия“

21.04.2023 г.

Рецензент:



/Проф. дхн Светлана Симова/