

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Ивелина Мирчева Георгиева, ИОНХ - БАН

за дисертационния труд на **д-р Ивайла Недялкова Панчева-Кадрева**

професор в Софийския университет "Св. Климент Охридски"

Факултет по химия и фармация, Катедра „Аналитична химия“

на тема: **"Метални комплекси на карбоксилните полиетерни монезин и салиномицин: структура, свойства и биологична активност"**

за присъждане на научната степен **"доктор на науките"**

Обща характеристика на постъпилите материали и кандидата. Със заповед № РД-38-608/13.11.2023 г. на Ректора на СУ "Св. Климент Охридски", проф. д-р Анастас Герджиков, съм определена за член на научно жури във връзка със защита на дисертационен труд на проф. д-р Ивайла Панчева-Кадрева за присъждане на научната степен (НС) "доктор на науките" по професионално направление (ПН) 4.2. Химически науки, докторска програма (ДП) "Аналитична химия". Представените материали са в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото приложение в СУ и препоръчителните критерии на ФХФ-СУ по ПН 4.2. Химически науки. Справката показва, че проф. д-р И. Панчева-Кадрева изпълнява необходимите изисквания. Кандидатката за НС "доктор на науките" представя дисертационен труд върху оригинални научни резултати публикувани в **27 научни труда** (пълен текст) в периода 2008-2023 г., които не повтарят съдържанието на дисертационния труд за придобиване на ОНС "доктор", на тема "Комплекси на мед(II) с антихипертензивни лекарствени препарати", защитен през 2001 г. Двете дисертации добавят съответно 100 т. в група показатели (ГП) "Б" и 50 т. в ГП "А". Девет (9*) от статиите в дисертацията не са представяни в конкурсите на кандидатката за академичната длъжност (АД) "доцент" (2011 г.) и "професор" (2020 г.). От списъка статии за участие в процедурата, 20 са публикувани в реферирани и индексирани научни издания, 4 – в глави от колективни монографии и 3 - в неиндексирани издания. Научните публикации са разпределени по квартали на научното издание (за годината на публикуване) и точки, както следва: 6 в Q1 (150 т.) (2*), 6 в Q2 (120 т.) (1*), 6 в Q3 (90 т.) (1*), 2 в Q4 (24 т.) (1*), 4 в глави от монографии (60 т.) (3*) и 3 в неиндексирани списания

(0 т.) (1*). С публикационната си активност, проф. Панчева-Кадрева изпълнява: 1) минималните критерии по ГП "Г" за научни трудове, които не са използвани за придобиване на ОНС "доктор", както и за заемане на АД "доцент" и "професор" (изискуеми 100 т./ изпълнени 142 т.); 2) допълнителните изисквания на ФХФ-СУ по ГП "Г" за научни трудове, които не са използвани за придобиване на ОНС "доктор" (изискуеми 300 т./ изпълнени 444 т.); 3) минималните критерии по ГП "Д" за подбрани 63 цитирания в SCOPUS/WoS (от 122 налични) върху включените публикации (изискуеми 100 т./ изпълнени 126 т.). Съгласно доклад на системата StrikePlagiarism за дисертационния труд, не са открити данни за плагиатство и не са постъпили подобни сигнали по представените документи (научни трудове) за защитата на дисертационния труд (съгл. чл. 26, ал. 4).

Дисертационният труд на проф. д-р И. Панчева-Кадрева представлява всеобхватно, задълбочено и оригинално изследване на координационната способност на полиетерните йонофорни антибиотици монензин (Mon) и салиномицин (Sal) към серия метални йони с цел получаване на нови ефективни биоактивни вещества. Натрупаните данни, обобщени и анализирани в литературния обзор са добра основа и мотивация за насоченото изследване в дисертационния труд. Влиянието на металните йони в различна степен на окисление върху структурата, свойствата и биологичната активност на монензин и салиномицин е систематично оценено в две направления. Първото направление включва синтез, изолиране и охарактеризиране на структурата и свойствата на новополучени метални комплекси на Mon и Sal в твърдо състояние и изпитване на тяхната биологична активност. Второто направление е насочено към изясняване на поведението на антибиотиците в разтвор в присъствие на метални йони като обкръжаваща среда. Уникалността на проведеното фундаментално изследване се състои в разработване и прилагане на надежден мултидисциплинарен подход, преплитащ познания на координационната химия, теоретичната химия, биохимията и спектроскопията. За охарактеризиране на новосинтезираните съединения, процеси и свойства са използвани широк набор от подходящи съвременни експериментални методи и апарати за елементарен анализ, рентгеноструктурен анализ, трансмисионна електронна микроскопия (ТЕМ), термогравиметрия (TG-DTA/MS), спектроскопски методи (инфрачервена (IR), електронна (UV-Vis), електронен парамагнитен резонанс (EPR), ядрен магнитен резонанс (NMR),

кръгов дихроизъм (CD), масспектрометрия с ускорени частици (FAB-MS)), биологични тестове и теоретични методи и подходи (емпирични и методи на теорията на функционала на плътността). Дисертационният труд съдържа завършен изследователски цикъл от синтез, охарактеризиране, биологична активност на серия метални комплекси на Mon и Sal, изведени корелации и насоки за бъдещи перспективни изследвания.

Резултатите в дисертационния труд са обобщени в три раздела. В първия раздел са представени всички синтезирани, изолирани и охарактеризирани комплекси на Mon и Sal с метални катиони във втора (M^{2+}), трета (M^{3+}) и четвърта (M^{4+}) степен на окисление. Еднозначното охарактеризиране на структурата в твърдо състояние на монензинатните комплекси с метални катиони във втора степен на окисление ($M^{2+} = \text{Mg, Ca, Co, Mn, Ni, Zn, Cd}$) е постигнато чрез рентгеново дифракционен анализ на техни монокристали. В същото време, детайлното спектроскопско охарактеризиране на тези комплекси в твърдо състояние е използвано за установяване на връзка между структура (по-специално начин на координиране на йонофорите), $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, EPR характеристики (където е възможно) и вибрационните свойства (особено поведението на карбоксилатната и хидроксилната група). Изведените зависимости, заедно с резултатите от елементарен и термичен анализ, и моделни изчисления са използвани за предсказване на молекулната структура на металните комплекси, за които не е получен подходящ монокристал за XRD структурно определяне. Сравнението на NMR, EPR и IR данните в твърдо състояние и в разтвор е приложено за оценка на степента на изменение на структурата на металните комплекси (начин на координиране, протониране) в разтвор, която е и биологично активната среда. Чрез масспектрометрични измервания са описани характеристичните фрагментационни схеми и възможните процеси на асоциация/дисоциация, протичащи при металните комплекси в газова фаза. Направените анализи показват, че всички новосинтезирани метални комплекси на изследваните йонофори са моноядрени. За по-голяма група метални комплекси е установено, че двата депротонирани йонофора координират бидентатно към металния катион чрез карбоксилатния и хидроксилния кислород, тип глава-опашка и образуват деформирана макроциклична структура. Тези комплекси (32 на брой) са наречени класически и металните йони с една и съща степен на окисление образуват изоструктурни комплекси: *цис*- и *бис*- $[\text{ML}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ комплекси на алкалоземните и преходните метални катиони ($L = \text{Mon, } M^{2+} = \text{Mg, Ca, Co, Mn, Ni, Cu, Zn,}$

Cd), (L = Sal, M^{2+} = Mg, Ca, Sr, Ba, Co, Ni, Cu, Zn, Cd); *трис*-[$ML_3(H_2O)_3$] комплекси с лантанидни катиони (L = Mon, M^{3+} = Y, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Er) и (L = Sal, M^{3+} = La, Pr, Nd) и *цис*- и *бис*-[$ML_2(OH)_2$] комплекси с Ce^{4+} . При специфични условия са получени и охарактеризирани други два типа метални комплекси, наречени неklasически: три циклични и един нецикличен *моно*-комплекси в съотношение йонофор:метален катион 1:1 и три смесено-метални комплекси на монензин натрий. Тези комплекси се различават по състав и структура от класическите комплекси. Изолирани и охарактеризирани са два *моно*-комплекса на Mon с йони на живак(II), [$HgMon(H_2O)$] и на Sal с йони на олово(II), [$PbSal(NO_3)$]. Установената с рентгено-структурна дифракция структура на първия комплекс демонстрира възможността на монензинатния дианион да се свързва тетрадентатно към Hg^{2+} и необичайно *псевдо*-бидентатно координиране на карбоксилатната група. *Моно*-комплекси на Mon и Sal аниони са получени и с лантаниден йон с четвърта степен на окисление (Ce^{4+}), [$CeL(NO_3)_2(OH)$]. С помощта на молекулната динамика и квантово-химичните изчисления е предсказано различно координационно поведение на лигандите, пентадентатен Mon с циклизация и тетрадентатен Sal без циклизация. Особен интерес представлява изследването на разтвор на монензин натрий в присъствие на метални йони, Co^{2+} , Mn^{2+} и Cu^{2+} , за оценка на възможността йоните на преходните метали да изместят Na^+ от кухнята на Mon. Получени са смесено метални комплекси [$M(MonNa)_2Cl_2$], в които неутралният монензин натрий координира бидентатно към M^{2+} , но Na^+ не може да бъде изместен.

Вторият раздел на дисертационния труд обхваща систематично изследване на процеса на комплексообразуване в разтвор на Mon и Sal с метални йони при различни реакционни условия (молно съотношение лиганд:метал и тип разтворител). Принос на дисертационния труд, както методически, така и научен е разработването на експериментални подходи на базата на кръговия дихроизъм (CD, SRCD - със синхронно лъчение, Vis-CD, NIR-CD) за изследване на поведението на Mon в разтвор в присъствие на едно-, дву- и тризарядни метални йони. Установено е, че заради хиралната активност на металните комплекси с Mon, CD спектроскопията се явява подходящ метод за оценка на взаимодействието на монозарядни катиони с монензин, който е чувствителен към природата на монозарядните йони (Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Ag^+) в комплексите и може да ги разграничи. По-доброто разбиране на спектралното поведение на комплексите и

интерпретиране на характера на едноелектронния преход е подпомогнато от изчисления на абсорбционните и SRCD спектри на комплексите в разтвор с време-зависимата теория на функционала на плътността. С помощта на DFT/PCM изчисления и теоретичен анализ е направена комплексна оценка на факторите, управляващи селективността на полиетерните йонофори към металните йони от група IA и IB. Термодинамиката на конкурентните процеси между Na^+ и другите метални катиони (Li^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ , Cu^+ , Ag^+ и Au^+) при комплексообразуване с Mon и Sal са оценени въз основа на изчислените свободни енергии за моделните реакции в кондензирана среда. Установени са металните йони от IA и IB група с най-голям афинитет към Mon и Sal и са определени факторите като тип на връзката M-L, диелектрични свойства на средата, гъвкавост на полиетерната верига и баланс между електронния ефект и ефекта на солватация за стабилността на комплексите. При изследване на взаимодействието между M^{2+} (Co, Mn, Cd, Ni, Mg, Zn, Cu) и Mon е установено, че SRCD спектралните характеристики са чувствителни, както към типа метален йони, така и към типа комплексна частица. Това позволява да се определят образуващите се моно и бис-метални комплекси и равновесието между тях с промяна на съотношението лиганд : метал, в случай на един или два метални йона. При цветните монензинатни комплекси на Ni^{2+} и Co^{2+} , е разработен допълващ подход за по-точна оценка на образуваните се комплекси на базата на кръговия дихроизъм във видимата (Vis-CD) и близката инфрачервена (NIR-CD) области. В разтвор на Mon и двузарядни метални йони е предсказано образуването на два типа комплекси, $[\text{MMon}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ и $[\text{MMon}(\text{H}_2\text{O})]^+$, в зависимост от съотношението M:Mon, съответно 1:10 ÷ 1:2 и 1:1 ÷ 6:1, т. е. при излъшък на метален катион е установено формирането на нов зареден метален комплекс. Спектралното изследване на два метални йона (M^1 и M^2 в различно съотношение) в разтвор на Mon^- очертава ясни тенденции за възможно взаимодействие на M^1L_2 комплекса с двузарядни метални йони, които са в излишък в близкото му обкръжение и за образуването на M^2L^+ комплекс. Равновесието между неутралния и заредения комплекс се контролира от типа на металния йон в излишък. Когато и двата метални йона са в излишък конкурентността в образуването на M^2L^+ се определя от специфичния афинитет на металния йон, който намалява в реда $\text{Ni}^{2+} > \text{Co}^{2+} \sim \text{Ca}^{2+} > \text{Mn}^{2+} \sim \text{Mg}^{2+} \sim \text{Zn}^{2+} \sim \text{Cd}^{2+}$. Не са наблюдавани смесено-метални координационни съединения. С UV-CD спектроскопия е изследвано комплексообразуването на Mon с тризарядни лантанидни йони (Gd, La, Nd, Pr,

Sm, Eu) и са установени възможностите на метода да разграничава различни комплексни частици, но не и комплекси с различни лантанидни йони. При определени съотношения $\text{Mn}:\text{Ln}^{3+}$ са наблюдавани възможни три комплексни частици със състав $[\text{MMon}_3(\text{H}_2\text{O})_3]$, $[\text{MMon}_2(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ и $[\text{MMon}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$.

В третия раздел са представени резултати за биологичната активност на полиетерните йонофори и техните метални комплекси. Оценен е ефектът на металните йони в структурата на полиетерните йонофори върху биологичната активност спрямо грам-положителни бактериални щамове и/или туморни/нетуморни клетъчни линии от човешки или животински произход, както и тяхната токсичност в опити *in vivo*. В допълнение са анализирани определени биохимични показатели след 72-часово натоварване на оцелелите индивиди. Получени са нееднозначни резултати, които разкриват специфичното действие на определени комплекси към конкретни бактериални щамове и туморни линии. При направената първоначална оценка на активността са открити метални комплекси на йонофорите, които проявяват по-голяма антимикуробна и антитуморна активност в сравнение със съответните йонофори. Резултатите потвърждават надеждния подход при разработване на селективни и щадящи биоактивни съединения чрез комплексообразуване на природни биологично активни съединения с метални йони и дават нов тласък в изследванията на нови лекарствени препарати. Клиничната картина показва несъществено повлияване на клиничните параметри и единични случаи на дехидратация и увреждане на миокарда. Предполага се, че леталният изход е свързан с проява на невротоксично действие и дихателна недостатъчност

Коментари и забелязани неточности: UV-Vis ивицата в интервала 250-350 нм при $[\text{CeL}_2(\text{OH})_2]$ и $[\text{CeL}(\text{NO}_3)_2(\text{OH})]$ комплексите е отнесена към електронен преход с пренос на заряд $\text{O} \rightarrow \text{Ce}$, на какви данни се базира тази интерпретация? Според мен, в заглавието на Фиг. 5.2-5 е отбелязано неточно съединението $[\text{CeL}_2(\text{NO}_3)_2(\text{OH})]$ вместо $[\text{CeL}(\text{NO}_3)_2(\text{OH})]$. Две таблици са означени като Табл. 5.1-4. Правилно ли е да се отбелязват два типа комплекси $[\text{NiMn}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (стр. 59) и $[\text{NiMn}_2(\text{H}_2\text{O})]$ (стр. 58, 57)?

Дисертационният труд е представен на 155 страници, включва 59 фигури, 31 таблици, 188 литературни източници и 5 Приложения с 16 таблици и 22 фигури. Авторефератът, е подготвен на 85/79 страници на български и английски език и адекватно отразява съдържанието на дисертационния труд. Безспорно проф. И. Панчева-Кадрева е

водещ изследовател по темата на дисертационния труд, от 27 статии по процедурата, в 22-та е кореспондиращ автор и в 10 – първи автор. Прави изключително впечатление добре систематизирания материал, с ясно очертани цели и задълбочено представени резултати от проведеното изследване. Антибиотиците монензин и салиномицин се произвеждат в България, затова целенасоченото изследване на техните свойства предимно от български екип и получените резултати в дисертационния труд на водещия изследовател имат още по-голяма значимост и принос за *know-how* на родните производители. Изведените тенденции в дисертационния труд дават насока и перспектива на бъдещи изследвания в разработването на ефективни и щадящи препарати на основата на карбоксилни полиетерни йонофори с антибактериално/антитуморно действие.

В заключение, дисертационният труд съдържа значими резултати, обобщения и решения на научни или научноприложни проблеми в областта на координационната, биокоординационната и медицинска химия на природните полиетерни йонофори и техните метални комплекси. Изследванията и постигнатите резултати съответстват на съвременните постижения и представляват значителен и оригинален принос в науката. Въз основа на казаното по-горе, давам висока положителна оценка на дисертационния труд на проф. д-р И. Панчева-Кадрева и предлагам на почитаемото Научно жури да присъди **на проф. д-р Ивайла Недялкова Панчева-Кадрева научната степен "доктор на науките"** по професионално направление 4.2. Химически науки, докторска програма "Аналитична химия".

София, 15.02. 2024 г.

Подпис: