

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Петя Георгиева Ковачева,
Факултет по химия и фармация при СУ „Св. Климент Охридски“
Член на Научно жури, назначено със заповед № РД-38-148/25.03.2024 г.
на Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“
относно дисертационен труд на тема:

„ИЗСЛЕДВАНЕ НА ВЪЗМОЖНОСТИТЕ ЗА СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНО „КЛИК“ РАДИОМАРКИРАНЕ С ¹⁸F- ФЛУОРДЕЗОКСИ ГЛЮКОЗА“

за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“
професионално направление 4.2 Химически науки (Радиохимия)

Автор: **Гергана Венцеславова Симеонова**

Научен ръководител: **доц. д-р Валентина Любомирова**

Научен консултант: **доц. д-р Боян Тодоров**

Гергана Венцеславова Симеонова придобива ОКС „Бакалавър“ по специалност „Химия“ в Софийски университет „Св. Климент Охридски“ през 2009 г. и „Магистър“ по специалност „Медицински изследвания“ в Университета Комплутенсе в Мадрид (Испания) през 2012 г. През последните 11 години Гергана Симеонова работи като химик в УМБАЛ „Света Марина“ – Варна, където е ангажирана с производство и качествен контрол на радиофармацевтици. През февруари 2020 г. докторантката започва обучение в задочна докторантура по Радиохимия.

Представените от Гергана Симеонова материали са в съответствие със Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за прилагането му и отговарят на критериите за придобиване на научната и образователна степен „доктор“.

Гергана Симеонова е положила успешно изпити по специалността, испански език и течна хроматография. За периода на провеждане на докторантурата Гергана Симеонова има **три публикации**: две са в международни списания с импакт фактор (*The European Physical Journal Special Topics*, IF 2.8, квантил Q2 и *Nuclear Medicine Review*, квантил Q4, IF 0.9) и една публикация е в сборник от международна конференция. Така минималните критерии за научна степен „доктор“ са изпълнени: от изискваните 30 точки по **показател Г, докторантката е постигнала 32 точки**. Забелязан е един цитат. Резултатите от дисертационната работа са представени от докторантката на **девет национални и международни конференции и форуми** с устни доклади и постери. Гергана Симеонова е първи автор в публикациите в пълен текст и в научните доклади, което предполага, че има водещ принос в представените работи. Докторантката е **член и на работния колектив на научен проект** на тема „Изследване възможностите за радиомаркиране на биоактивни молекули с [¹⁸F]FDG чрез нови бифункционални съединения“ КП – 06-Н29/4 от 2018г., финансиран от Фонд научни изследвания на Министерството на Образованието и Науката.

Дисертационният труд на Гергана Симеонова е посветен на разработване и оптимизиране на високоефективен и бърз метод за индиректно радиофлуориране на големи молекули, за целите на ранната и точна диагностика и последващо прецизиране на терапия на онкологични заболявания с радиофармацевтици. Вниманието на дисертантката е насочено към прилагане на методи за радиомаркиране, основани на биоортогонални реакции за формиране на оксим или хидразон с бифункционални производни на тетразин и транс-циклооктен и последваща IEDDA реакция ([4+2] циклоприсъединяване на Дийлс-Алдер) с получените радиомаркирани продукти. С това се цели бързо свързване при много ниски концентрации, което да доведе до оптималното получаване на нови радиофармацевтици, които притежават висока специфична активност и селективност за протонно-емисионна томография (ПЕТ). Темата на дисертацията се отличава с особена актуалност, предвид широкото разпространение на онкологични заболявания в световен мащаб, което налага подобряване на методите за диагностициране и прилагане на терапия с подходящо подбрани препарати, които да могат да се синтезират лесно, бързо и с висок добив в клинични условия. Дисертационният труд е написан на български език и съдържа 135 страници, в които са включени 64 фигури и 15 таблици. В **Литературната част** (55 стр.) дисертантката разглежда детайлно и с нужната дълбочина методите за получаване на ^{18}F и [18F]2-флуор-D-дезоксиглюкоза ([18F]FDG), индиректното маркиране на макромолекули и биоортогоналната клик химия. Цитирани са 143 литературни източника, което е показател за задълбочено познаване на научната литература. **Експерименталната част** (18 стр.) точно и подробно описва използваните реактиви, материали и апаратура, начина и условията на проведените експерименти. За охарактеризиране на продуктите на проведените синтези дисертантката е използвала аналитични методи, като TLC и радио-TLC, HPLC и радио-HPLC и IR-ATR спектроскопия, а радионуклидната чистота е контролирана с гама-спектрометрия. Разделът **Резултати и дискусия** (30 стр.) отразява ясно и компетентно постиженията от проведените експерименти. Впечатление прави големият обем експериментална работа: проведени са над двеста синтеза.

Основните **приноси на дисертационната работа** могат да се обобщят по следния начин:

- Предложени са методики за модифициране на: аминокси функционализиран тетразин чрез формиране на оксимна връзка с ^{18}F FDG и на хидразин функционализиран тетразин чрез формиране на хидразонна връзка с ^{18}F FDG. Методиките са приложени за радиомаркиране на различни тетразини.
- Изследвано е влиянието на температурата, киселинността на средата, вида и концентрацията на катализатора и реакционното време върху радиохимичния добив на получените съединения. На базата на експерименталните резултати са оптимизирани условията за синтезиране на радиомаркирани фармацевтични препарати с най-висок добив – между 80 % и 93 %.

Съществен **принос на дисертационната работа** е, че за пръв път в България реакциите за формиране на оксимна и хидразонна връзка са провеждани изцяло в клинична обстановка,

а не в специализирана радиохимична лаборатория, при меки реакционни условия, за относително кратко време, което прави методът приложим за клинични цели.

Авторефератът е представен на 48 страници, като пълно и коректно отразява основните резултати и приноси на дисертационния труд.

От изложението, проведените експериментални изследвания, представените резултати и направените изводи, както и от публикациите става ясно, че целта и задачите на дисертационния труд са постигнати. Работата има подчертан научно-приложен характер с висок потенциал за приложение на получените и охарактеризирани радиомаркирани препарати, след синтез при стандартни клинични условия.

Заклучение

Гергана Симеонова отговаря на националните изисквания и на препоръките на Факултета по химия и фармация за получаване на образователната и научна степен „Доктор“. Големият брой на проведените експерименти, придобитите познания и опит на дисертантката в областта на синтеза и охарактеризиране на радиофармацевтични препарати, използването на различни експериментални методи и подходи, както и качеството на основните изводи и научните публикации показват, че представеният дисертационен труд е изпълнил своята научна и образователна цел и отговаря напълно на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника на СУ „Св. Климент Охридски“. Поради това убедено препоръчам на уважаемите членове на научното жури да присъди на **Гергана Венцеслава Симеонова образователната и научна степен „Доктор“** в професионално направление *4.2 Химически науки (Радиохимия)*.

София, 16.04.2024 г

Изготвил становището:

/доц. д-р Петя Ковачева/