

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. дхн Соня Върбанова Илиева,
Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Кл. Охридски“
на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен
'Доктор'
професионално направление 4.2. Химически науки (Аналитична химия)

Автор: Радослава Димитрова Стамболийска

Тема: Медни(II) комплекси на природните антибиотици монензин, лазалоцид, тилозин и тилмикозин

Научен ръководител: проф. д-р Ивайла Недялкова Панчева - Кадрева

Автор на дисертационния труд е Радослава Стамболийска, зачислена на задочна докторантура по професионално направление 4.2. Химически науки, докторска програма Аналитична химия към катедра Аналитична химия на ФХФ, СУ със заповед No РД-20-327/10.02.2017 с научен ръководител проф. д-р Ивайла Панчева. Радослава Стамболийска е отчислена с право на защита на 05.12.2021 г. Като докторантски минимум на 01.06.2020 докторантката е защитила теза на тема „Валидиране на метод за определяне на изопропанол и етилметил кетон в денатуриран алкохол чрез газова хроматография“.

Радослава Стамболийска придобива ОКС Бакалавър по химия през 2011 г. във ФХФ, СУ, след което постъпва като експерт в Централна митническа лаборатория, Агенция „Митници“, където работи и досега. Завършва висшето си образование като Магистър по химия - Екохимия през 2015 г., а от 2017 г. е задочен докторант в Лабораторията по Биокоординационна и Биоаналитична химия, катедра АХ, ФХФ.

Представените от Радослава Стамболийска материали са в съответствие със Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“, в сила от 20.04.2011 и към момента на зачисляване на Р. Стамболийска за докторантура. Съгласно препоръчителните критерии на ФХФ се изискват най-малко 2 приети за печат статии по темата на дисертацията, от които поне 1 в специализирано международно списание, реферирано в *ISI Web of Knowledge* или *SCOPUS*.

Р. Стамболийска е съавтор на 7 научни статии, публикувани в периода 2019-2022. В дисертацията са включени две от тях: едната - излязла от печат 2022 г. в международното списание *Trans Metal Chem* (IF 1.588; квартал Q3),

втората – приета за печат в *Доклади на БАН (Compt Rend Acad Bulg Sci, IF 0.41; Q2)*, трета публикация е в етап на подготовка.

Дисертационният труд на Радослава Стамболийска е посветен на проучване на комплексите на полиетерните йонофори монензин и лазалоцид и макролидните антибиотици тилозин и тилмикозин с двузрядни йони на есенциалния елемент мед(II). Темата на дисертацията е актуална и особено интересна от научна гледна точка, тъй като третира не само способността за комплексообразуване на изследваните йонофори/макролиди, но и възможността за приложение на получените комплекси за потенциране на терапевтичната активност на антибиотиците от една страна и от друга - за преодоляване на проблема на антибиотичната резистентност.

Дисертацията (98 стр.) се състои от 3 основни части – Литературен обзор (25 стр.), Експериментална част (6 стр.), Резултати и дискусия (38 стр.) и включва 10 таблици, 47 фигури и допълнителни спектри, представени в приложение. В края на дисертацията са формулирани основните изводи и научните приноси на проведените изследвания. Цитирани са 142 литературни източника. Част от материалите, включени в дисертацията са представени на четири международни научни форуми, в които Р. Стамболийска е участвала с устен доклад и постерни съобщения. Представените дисертационен труд и автореферат са написани акуратно и прецизно. Бих препоръчала при представяне на оптимизирани чрез квантово-химични изчисления структури на комплекси онагледяването да е по-информативно – с включени надписи и различни цветове на атоми/групи (например фиг. 41 не е информативна за дискусията на стр. 68 от дисертацията).

В литературния обзор е направена характеристика на полиетерните йонофорни антибиотици и макролидите от гледна точка на тяхната структура, комплексообразователна способност и биологична активност, включително и механизъм на действие като антибиотици.

Целта на дисертационния труд е да се изследва комплексообразователната способност на монензин (Mon), лазалоцид (Las), тилозин (Tyl) и тилмикозин (Tilm) с йони мед(II) като се оптимизират условията за изолиране на получените комплекси в твърдо състояние, да се охарактеризират новополучените координационни съединения и да се направи оценка на тяхната микробиологична активност в сравнение с тази на изходните лиганди.

В експерименталната част на дисертацията е описано получаването на десет мед(II) комплекси на изследваните съединения: медни комплекси на Mon

и Las в неводна среда (1,2), на Tyl и Tilm във водна среда (3,4); нитрат-съдържащи комплекси на Tyl и Tilm в неводна среда (5,6); хлорид-съдържащи комплекси на Tyl и Tilm в неводна среда (7,8) и такива в излишък на CuCl₂ (9,10). За охарактеризиране структурата на новополучените комплекси са използвани редица физикохимични методи (UV/VIS, IR, EPR, NMR, HRMS, TGA, (SR)CD) и компютърното моделиране, базирано на теорията на функционала на плътността (DFT). Методологията на работа е представена накратко в експерименталната част на дисертацията.

Структурите на металните(II) комплекси са оптимизирани на ниво на теория B3LYP/6-31G* във вакуум и в ацетон, използвайки PCM модел (програмен пакет Gaussian 16). Абсорбционните преходи са изчислени с TD-B3LYP/6-31G*/PCM(ацетон). За ¹H-NMR химични отмествания е използван модифициран BLYP/6-311+G(2d,p) метод. Параметри на EPR спектри са изчислени с програмен пакет ORCA на ниво BHLYP/6-31G*/Wachters.

Всъщност за изследване и потвърждаване на структурата на различните комплекси са използвани различни методи в зависимост от конкретния случай. Прави много добро впечатление начинът, по който са представени и дискутирани спектралните и теоретични характеристики с цел извеждане и потвърждаване на структурата на съответните комплекси.

В дисертационния труд са коментирани свойствата на десет нови медни(II) комплекси като за три от тях е направен извод за достоверна структура – това са моноядрените комплекси на Mon (1), Tyl (3), Tilm (4). За диядрените комплекси на макролидите Tyl (5,7) и Tilm (6,8) е разработена хипотеза.

За комплекси 2,9,10 предстоят допълнителни изследвания и анализ за установяване на структурата. За тези 3 комплекса не са проведени и изследвания на биологичната активност. По-конкретно в раздела „Антибактериална активност“ са представени резултати за моно- и диядрените комплекси на макролидните антибиотици тилозин и тилмикозин (3-8). Резултатите от проведените изследвания на биологичната (антибактериална активност) показват, че един от тези комплекси Cu(Tilm)₂ (комплекс 4) показва няколко пъти по-ниски данни за минималната инхибираща концентрация и следователно може да се разглежда като потенциално терапевтично средство, за повишаване активността на изходния антибиотик тилмикозин, както и като алтернатива за преодоляване на антибиотичната резистентност.

Научни приноси на дисертационния труд

- (i) Проведен е експеримент за синтезиране и изолиране на мед(II) комплекси на полиетерните йонофори монензин и лазалоцид и макролидите тилозин и тилмикозин. Установено е, че взаимодействието между двузрядния метален йон и лигандите зависи от реакционните условия и разнообразието от структури всъщност е функция на набор от фактори.
- (ii) Структурата на получените комплекси е охарактеризирана чрез разнообразни физикохимични методи и квантово-химични изчисления.
- (iii) Способността на изследваните съединения да проявяват активност срещу бактериални щамове е оценена по метода „дифузия в двоен слой агар“ като е определена тяхната минимална инхибираща концентрация.

Проведените изследвания и публикуваните резултати са довели до получаването на нови фундаментални разбирания за свойствата на изследваните мед(II) комплекси на йонофори и макролиди и имат **фундаментални научни приноси**, които могат да се формулират като доказване с нови средства на съществени нови страни на съществуващи научни области, проблеми, теории, хипотези и **получаване на нови факти**. От друга страна обаче, като се има предвид, че за синтезираните комплекси са проведени и биологични проучвания, резултатите от изследванията показват и **потенциал за практическо приложение**. България е една от малкото страни-производители на полиетерни йонофори (монензин и салиномицин) и някои от изследванията в това направление от една страна са резултат от тясно сътрудничество с Биовет-Пещера, а от друга - с възможност за приложение (например в Биовет) за производство на ветеринарно-фармацевтични продукти с цел повишаване терапевтичната активност на антибиотиците.

Научните изследвания, включени в дисертационния труд са много интересни и в този смисъл работата поражда и дискуссионни въпроси:

- (i) Бихте ли направили обобщаващо сравнение между структурите на мед(лиганд)₂ комплексите на четирите съединения, разглеждани в дисертацията. В този аспект провеждани ли са квантово-химични изчисления за меден(II) лазалоцидат с цел изясняване на структурата?
- (ii) Бих искала да попитам докторантката как (въз основа на какво) са избрани функционалите за провеждане на съответните квантово-химични пресмятания? Какво е съответствието между изчислените абсорбционни максимуми и експерименталните УВ спектрални характеристики?

(iii) Къде са извършени биологичните изследвания – във ФХФ или другаде и какъв е приносът на докторантката? Същият въпрос се отнася и за проведените квантово-химични изчисления. Задавам тези въпроси, т.к. принос 3 в дисертацията/автореферата е свързан с теоретичното моделиране, а резултатите от биологичните изследвания не са посочени като принос. Без ни най-малко да омаловажавам значимостта на квантово-химичните изчисления за установяване структурата на комплексите, смятам, че резултатите от биологичните проучвания определено представляват научен принос на изследванията, при това свързан с потенциала за практическото приложение на комплексите, както е посочено след приносите в дисертацията/автореферата.

Без съмнение считам, че Радослава Стамболийска е усвоила и успешно приложила редица физикохимични спектрални методи в комбинация с теоретични пресмятания за разрешаване структурата на синтезираните мед(II) комплекси. Смятам, че постигнатите резултати в голяма степен са лично дело на докторантката. Нейното цялостно представяне свидетелства за отлична химическа подготовка, целенасоченост в работата и научна ерудираност.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на представените материали и научни публикации, гореизложения анализ на тяхната значимост и съдържащите се в тях научни приноси, както и на моето лично мнение, убедено давам своята **положителна оценка** и гласувам с „да“ за присъждането на образователната и научна степен **„Доктор“ на Радослава Димитрова Стамболийска в професионално направление 4.2. Химически науки (Аналитична химия).**

30.04.2022 г.

Рецензент:

/проф. Соня Илиева/