

СТАНОВИЩЕ

относно дисертационния труд на проф. д-р **Ивайла Недялкова Панчева-Кадрева** на тема „**Метални комплекси на карбоксилните полиетери монензин и салиномицин: структура, свойства и биологична активност**“ представен за присъждане на научната степен „**доктор на науките**“
Професионално направление 4.2. Химически науки (Аналитична химия)

от доц. д-р **Нели Николова Минчева-Пенева**,
катедра „Химия“, Минно-геоложки университет,
член на научното жури, назначено със Заповед № РД 38-608/13.11.2023 год.
на Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“

За настоящата процедура са представени дисертационен труд, автореферат (на български и английски език), справка за съответствие на националните минимални изисквания и критериите на ФХФ на СУ, справка за оригиналност на трудовете, всички статии включени в дисертацията, автобиография и дипломи. Авторефератът напълно пресъздава съдържанието на пълния текст на дисертацията, а преводът на английски съответства на оригинала. Потвърдена е оригиналността на работите и липсват данни за плагиатство.

Представените и обобщени данни в дисертацията са публикувани в 27 научни статии, от които 21 публикации в реферирани и индексирани списания и 4 глави от колективни монографии. Научните резултати са докладвани в престижни международни научни списания, сред които се открояват такива като *BioMetals*, *Inorganica Chimica Acta*, *Journal of Inorganic Biochemistry*, *Molecules* и др. По тези публикации са забелязани общо 204 цитирания, от които 63 са представени в процедурата за „доктор на науките“. Материалите, използвани в настоящата дисертация не повтарят резултати и статии, приложени за придобиване на ОНС „доктор“. Броят точки от публикациите и цитатите надхвърлят минималните изисквания от Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и препоръчителните критерии на ФХФ на СУ.

Според мен дисертацията представлява обширно и задълбочено изследване на структурата и свойствата на редица метални комплекси на антибиотиците монензин и салиномицин, като резултатите се отличават с оригинален, теоретичен и приложен характер, и имат съществен принос в развитието на съвременната координационна и медицинска химия.

В изложението на научния труд изследванията са обобщени в три групи:

- Получаване, структура и спектрални свойства на комплекси на монензин и салиномицин с метални йони в различни степени на окисление;
- Комплексообразуване на монокарбоксилните полиетерни йонофори монензин и салиномицин в разтвор;
- Биологична активност на полиетерните йонофори и техните метални комплекси.

Работата е базирана върху получените, изолирани и охарактеризирани 39 комплекса на монензин и салиномицин с много на брой метални катиони (алкалоземни, преходни метали и лантаноиди) във втора, трета и четвърта степен на окисление. Чрез рентгено-структурен анализ е определена структурата на една част от тези комплекси, а за други са направени теоретични изчисления и оптимизиране на молекулите. Натрупани са масиви от спектроскопски данни (IR, UV-Vis, NMR, EPR, MS) за охарактеризиране на комплексите и са изведени зависимости между структурата и спектралните параметри, които са публикувани и могат да бъдат от полза и на други изследователи. Научният принос на автора се състои в разработването на методика за получаване на метални комплекси с бидентатно и полиидентатно свързани йонофори, която разгръща комплексообразователния потенциал на полиетерните йонофори. Допълнително, образуването на металните комплекси може да обясни влиянието на средата върху антибактериалната активност на изучените антибиотици.

Авторът разглежда комплексообразуването и комплексообразователните равновесия в разтвор на едновалентни, двувалентни и тривалентни метални йони с йонофора монензин чрез кръговия дихроизъм (CD), който се оказва много подходящ метод за изследване на координационната способност на полиетерните лиганди (особено монензина) в разтвор при наличие на метални йони с различен заряд и различна концентрация. С помощта на методите на кръговия дихроизъм и на теоретичното моделиране е доказано, че освен неутралните комплекси, $[M\text{Mon}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, изолирани в твърда фаза, йоните на M^{2+} образуват в разтвор положително заредени комплекси с монензин $[M\text{Mon}(\text{H}_2\text{O})]^+$, което е установено за първи път чрез този метод и не може да бъде наблюдавано чрез други спектрални методи. Интересно е да се отбележи, че резултатите от кръговия дихроизъм за комплексообразуването на M^{3+} йони с монензина показват съществуването в разтвор на поне три вида комплекси: неутрален $[M\text{Mon}_3(\text{H}_2\text{O})_3]$, едновалентен $[M\text{Mon}_2(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ и двувалентен $[M\text{Mon}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ комплексен йони. CD спектрите на последните не могат да се използват за различаване на

комплексите на конкретен редкоземен метален йон, докато CD спектрите на монензина с M^+ йони са силно чувствителни към природата на металния йон и показват разлика в позицията на пиковете и техния интензитет, поради което могат да служат за разпознаване на съответните $M(I)$ комплекси. Проведените изследвания в разтвор сочат възможни промени на комплексите в присъствие на други метални йони, което е важно да се знае при изследването на биологичната им активност и прилагането им в клиничните изследвания. Ето защо са оценени процесите на конкуренция между два метални йона за свързване с лиганда чрез определяне на условните стабилитетни константи на моно- и бис-монензинатните комплекси на Co^{2+} и M^{2+} (Ni^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+}). Чрез UV-CD и Vis/NIR-CD е доказано образуването на комплекси от вида ML^+ и ML_2 за всеки от металните йони, както и отсъствието на смесено-метални комплекси. В допълнение проведените квантово-химични изчисления позволяват определянето на факторите, влияещи на селективността на монензина и салиномицина към метални йони от група IA и IB. От казаното е ясно, че проф. Панчева има съществен принос в развитието на приложението на кръговия дихроизъм като полезен метод за изучаване на комплексообразователните свойства на монензина в разтвор.

Третото направление в дисертационния труд е изследването на биологичната активност на повечето от структурно охарактеризирани метални комплекси спрямо няколко бактериални щама и туморни клетъчни линии. Установен е разнопосочен ефект върху антибактериалните и антитуморни свойства на металните комплекси спрямо свободните лиганди. Особено внимание заслужават бис-монензинатните комплекси на Ni^{2+} и Zn^{2+} , които проявяват по-добра селективност към карцином на шийката на матката спрямо останалите тествани съединения, както и $Ce(IV)$ комплексите с монензин и салиномицин, които са силно токсични към същите ракови клетки и са значително по-селективни от някои утвърдени противотуморни агенти. Добрите резултати са предпоставка за преминаване в следващия етап на изследване, а именно оценяване на токсичността на металните комплекси с монензин и салиномицин върху лабораторни животни и тестване на влиянието на комплексите върху клиничните им показатели. Изводите сочат, че полиетерните йонофори и техните метални комплекси са обещаващи съединения в търсенето на нови терапевтици.

Научният труд показва, че през последните 15 години проф. Ивайла Панчева е развила своя тематика в научните изследвания. В дисертацията и в публикуваните научни статии, тя подробно е изследвала структурните и спектроскопските характеристики на изучаваните обекти, които са определени експериментално и са

подкрепени със симулиране на спектри и оптимизиране на геометрията на молекулите. Тя е изучила комплексообразуването на полиетерните йонофори в разтвор, установяването на комплексообразователни равновесия между метални и комплексни йони и определянето на стабилитетни константи на комплексите. След синтезирането на новите материали, тя е продължила с търсенето на техните антибактериални и антитуморни свойства. Поредица от тестове показва, че е намерена значителна биологична активност на някои от получените металните комплекси.

Като е стъпила на фундаменталните основи на аналитичната химия, проф. Панчева е разработила обширно проучване на теоретичните и приложните аспекти на металните комплекси на полиетерни йонофори, с цел потенциалното приложение на подбрани съединения като терапевтици. От всичко това следва, че тя е успяла да изведе на ново, съвременно ниво координационната химия в България и да завоюва своето място в световната научна общност.

Познавам много добре проф. Ивайла Панчева още от студентската скамейка, а в докторантските и пост-докторантските години заедно се борихме в дебрите на координационната и органометалната химия. Тя винаги е била любознателна, търсеца, отговорна, упорита, целеустремена и свършена в своята работа. Сега я виждаме вече изграден и доказал се учен и компетентен преподавател, който активно и ефективно работи за повишаване на престижа на Факултета по химия и фармация.

В заключение, всички представени материали и наукометрични показатели напълно отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Република България, Правилника за прилагането му и препоръчителните изисквания на ФХФ-СУ, поради което давам своята положителна оценка и убедено препоръчвам на уважаемото научно жури да присъди научна степен „доктор на науките“ на проф. д-р Ивайла Недялкова Панчева-Кадрева.

12.02.2024г.

София

Изготвил становището:

доц. д-р Нели Минчева