

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Адриана Георгиева Бакалова, дх
Катедра „Химия“, Фармацевтичен факултет,
Медицински университет - София

ОТНОСНО: дисертационен труд на проф. д-р **Ивайла Недялкова Панчева-Кадрева** на тема: **„МЕТАЛНИ КОМПЛЕКСИ НА КАРБОКСИЛНИТЕ ПОЛИЕТЕРИ МОНЕНЗИН И САЛИНОМИЦИН: СТРУКТУРА, СВОЙСТВА & БИОЛОГИЧНА АКТИВНОСТ”** за присъждане на научната степен „доктор на науките” в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, докторска програма „Аналитична химия“

Дисертационният труд на проф. д-р Ивайла Панчева-Кадрева отразява изследванията в областта на химията на комплексните съединения за един доста дълъг период от време, около 15 години. В него проф. Панчева е успяла да обобщи проучванията и изследванията, описани в 9 дипломни работи и 4 дисертации за придобиване на ОНС „доктор“. Голяма част от експерименталната работа е финансирана от Фонд „Научни Изследвания“ (ДО-02-84/2008 г., КП-06-Н29/3-2018 г.)

За участие в процедурата за присъждане на научната степен „доктор на науките“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, докторска програма „Аналитична химия“ проф. Панчева-Кадрева е представила 27 научни труда, от които 21 публикации в реферирани и индексирани списания, 4 глави от колективни монографии и 2 доклада, публикувани в пълен текст в сборници от научни конференции. Забелязани са 204 цитата по публикациите, участващи в процедурата. Дадени са само 63 цитата на статия, която най-много пъти е цитирана в научната литература.

Дисертационният труд е написан на 155 страници. Онагледен е с 59 фигури, 30 таблици и 5 приложения. Съдържа 5 раздела: литературен обзор, цел, материали и методи, резултати и дискусия. Библиографията включва 188 заглавия.

Актуалност на тематиката

Дисертационният труд на проф. д-р Ивайла Панчева-Кадрева е посветен на актуални от научен и приложен аспект проблеми, свързани със синтеза на метални комплекси на известни и използвани във ветеринарната медицина лекарствени препарати. Подход, който през последните десетилетия е широко използван за

създаване на нови и ефективни лекарствени препарати. Природните полиетерни йонофори представляват клас антибиотици, които имат антибактериални и фунгицидни свойства и се използват за лечение на кокцидиоза. За един от представителите на този клас антибиотици салиномицин е доказано, че може да се използва за третиране на туморни стволови клетки при рак на млечната жлеза. Това е причина много от изследователите да се насочат към синтеза и изучаването на нови производни на монензин, салиномицин, лазалоцид, които да са по-добри противотуморни лекарства, да са по-малко токсични и да се използват при остро/хронично отравяне с тежки метали.

Литературният обзор е много задълбочен и включва обща характеристика на полиетерните йонофорни антибиотици, приложение и химични модификации на два моновалентни полиетерни йонофора - монензин и салиномицин. Проф. Панчева-Кадрева се спира на тези два йонофора поради няколко причини: моноензинът е антибиотик, широко използван във ветеринарната медицина; салиномицинът проявява антипролиферативна активност и не на последно място в България се произвеждат и двата йонофора. Монензин е натриев йонофор с намаляващо предпочитание към алкалните йони в реда $\text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Cs}^+$. Комплексите са със състав $[\text{MonM}]$ и са охарактеризирани с молекулна рентгенова дифракция на монокристални образци. Докато салиномицин се смята за калиев йонофор и металните му комплекси не са изследвани чрез рентгеноструктурен анализ, поради трудното им кристализиране. Отделено е внимание и върху приложението на моноензин и салиномицин за лечение на кокцидиоза (заразна болест, причинена от паразити), редица бактериални инфекции в животновъдството, както и използването им като терапевтици при онкологични заболявания.

Цел на дисертационния труд

Прави много добро впечатление формулирането на изводите от литературния обзор (под формата на какво се знае и какво не се знае за тези два антибиотика), което насочва автора към поставяне и решаване на целите и задачите на дисертационния труд.

Материали и методи

В този раздел са описани химикалите и реактивите, използвани за синтез и анализ на новите съединения, както и апаратурата, използвана за доказване на структурата и биологичните свойства на комплексите. Прави впечатление големият набор от различни съвременни методи за анализ, които са използвани, като: елементен анализ, ИЧ, UV-Vis, EPR, NMR, кръгов дихроизъм, термогравиметрия, масспектрометрия с ускорени частици и не на последно място разбира се рентгеноструктурен анализ.

Интересно решение за представяне на дисертационния труд в по-компактен вид е, че не са описани синтезите за получаване и изолиране на комплексните съединения, физикохимичното им охарактеризиране, както и антибактериалната, цитотоксичната и противотуморната активност на новите съединения.

Резултати и дискусия

Синтезираните и изследвани комплекси на монензин и салиномицин са обединени в две групи - „класически“ комплекси, в които лигандът координира бидентатно с металните йони от типа „глава-опашка“, и „некласически“, при които се наблюдава различен начин на свързване на антибиотиците с металните йони.

В първата група „класически“ комплекси са получени 32 комплекса на монензин и салиномицин с алкалоземните и някои преходни метални йони от втора валентност M^{2+} и някои метални йони от реда на лантаноидите M^{3+} и Ce^{4+} .

По-голяма част от комплексите са охарактеризирани чрез монокристална рентгенова дифракция и еднозначно са доказани структурните им формули в твърдо състояние. В потвърждение на тези структури са и направените ИЧ спектри. Комплексите са изучени и в разтвор чрез мас спектроскопия, ЯМР, EPR в твърдо и в разтвор. За някои от комплексите са направени и флуоресцентно, изследване, трансмисионна електронна микроскопия, термичен анализ, UV-Vis, които по-пълно характеризират и доказват молекулните и структурни химични формули на съответните комплексни съединения.

Във втората група „некласически“ комплекси са разгледани моноядрени моно-комплекси на монензин с Hg^{2+} , на салиномицин с Pb^{2+} , моноядрени моно-комплекси на монензим и на салиномицин с Ce^{4+} , смесено-метални комплекси на монензин натрий с Co^{2+} , Mn^{2+} и Cu^{2+} .

Комплексът на Hg^{2+} с моноензим е изследван чрез рентгеноструктурен анализ и е доказана еднозначно структурната му формула $[HgMon(H_2O)]$. За комплекса на Pb^{2+} със салиномицин са използвани различни физикохимични методи за анализ и е предложена най-вероятната химична формула.

Изолирани и охарактеризирани са комплекси на монензим и салиномицин с Ce^{4+} от вида $[CeL(NO_3)_2(OH)]$ и са сравнени с тези, разгледани като „класически“ комплекси на същия метален йон с друга обща формула $[CeL_2(OH)_2]$. В т.нар. „некласически“ комплекси основната разлика е, че те съдържат два нитратни аниона, директно свързани с металния йон.

Интерес, от гледна точка на химията на комплексните съединения, представляват т.нар. „смесено-метални комплекси“ на монензин натрий с различни двувалентни метални йони с координационно число четири. В структурата на тези съединения две молекули натриев монензинат се свързват монодентатно с комплексообразувателя, а другите две химични връзки се осъществяват чрез хлоридните аниони от изходните метални соли. Неутралните комплекси на Mn^{2+} и Co^{2+} кристализират с една молекула вода, докато този на Cu^{2+} с молекула ацетонитрил. Разликата в структурата на трите комплекса е, че в първите два, металните йони се свързват с донорните атоми като образуват слабо деформируема тетраедрична структура, а в комплекса на Cu^{2+} , координационният полиедър е квадрат. Натриевият йон остава в кухината на монензина и не може да бъде изместен от съответния метален йон.

След изолиране и доказване на молекулните и структурните формули на новите комплекси, проф. Панчева-Кадрева изследва координационната способност на лигандите с различни метални йони в разтвор, използвайки кръгов дихроизъм (CD) и теоретични модели. Установено е че, кръговият дихроизъм (CD) може да се приложи

за изучаване на свойствата само на монензин като хирална молекулна, и е неприложим за салиномицин. За първи път с този метод е доказано образуването на положително заредени координационни частици в метанолови разтвори – една с M^{2+} и две с M^{3+} .

За оценка на включването на различни метални йони в структурата на полиетерните йонофори е изследвана антибактериалната им активност спрямо грам-положителни и грам-отрицателни микроорганизми. Минималната инхибираща концентрация (най-ниската концентрация, при която не се наблюдава видим растеж на щамовете) е използвана за да се покаже потискане развитието на бактериалните култури. Установено е, че металните йони потенцират способността за инхибиране на видимия бактериален растеж, запазват активността на изходния лиганд и потискат действието на йонофорите.

Комплексите на моноензин с различни метални йони са изследвани за цитотоксична активност *in vitro* върху набор от човешки туморни клетъчни линии от различен произход, както и върху нетуморната линия Lер3 от човешки произход.

Някои от комплексите на монензин и салиномицин с йони на биометали са изследвани *in vivo* върху бели мъжки мишки. Най-токсични са комплексите на салиномицин с Mg^{2+} и Ca^{2+} . Това е и причината да се изследва ефекта им върху оцелелите животни чрез допълнителни биохимични анализи. Получените резултати показват, че тридневното третиране с изследваните комплекси на салиномицин не повлияват функциите на черния дроб и бъбреците на опитните животни.

В **изводите** проф. Панчева се стреми да обобщи всичко описано в дисертацията и да изведе най-значимите закономерности, установени по време на разработване на дисертационния труд.

Научните приноси са с фундаментален характер. Получените резултати са обещаващи и при едно по-задълбочено изследване на комплексите на монензин и салиномицин с различни метални йони върху по-голям брой лабораторни животни би могло да доведе до създаването на ефективни и селективни химиотерапевтици.

Дисертационният труд е написан много стегнато, без излишни подробности, с обобщения след всеки раздел, което показва личното участие на проф. Панчева във всеки един етап от синтеза, охарактеризирането и изследването на съединенията. Използван е широк набор от инструментални методи за анализ и изследване. Получени са оригинални резултати. Обобщенията са коректни и логични. Проявена е изключителна прецизност при интерпретиране на получените резултати.

Авторефератът е направен съгласно изискванията и отразява правилно основните положения и научните приноси на дисертацията.

Нямам принципи **критични бележки** към изследванията, охарактеризирането и биологичната активност на новите комплексни съединения.

В **заключение**, по актуалност, обем и качество представеният дисертационен труд и публикуваните (сързани с него) статии напълно покриват изискванията на Закона за развитие на академичния състав в България и правилника за неговото приложение и Правилника за развитието на академичния състав на Софийски университет "Св. Климент Охридски". В допълнение считам, че проф. Панчева е изграден изследовател с високо професионално ниво на изследователска работа и получените резултати представляват високо научно постижение, което ми дава

основание да дам положителна оценка и убедено да препоръчам на Научното жури да гласува положително за присъждането на научната степен „доктор на науките“ на проф. Ивайла Панчева-Кадрева по професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност „Аналитична химия“.

19.02.2024 г.
Гр. София

Рецензент:
(проф. Адриана Бакалова, дх)