

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд на тема:

МЕТАЛНИ КОМПЛЕКСИ НА КАРБОКСИЛНИТЕ ПОЛИЕТЕРИ МОНЕНЗИН И САЛИНОМИЦИН: СТРУКТУРА, СВОЙСТВА & БИОЛОГИЧНА АКТИВНОСТ

за получаване на научна степен „доктор на науките“

в професионално направление 4.2 „Химически науки“ (Аналитична химия),

от проф. д-р Ивайла Недялкова Панчева-Кадрева

Рецензент: проф. д-р Ирина Богданова Караджова, Факултет по химия и фармация, Софийски университет „Св. Климент Охридски“

Рецензията е подготвена на базата на представените от кандидата материали. Прегледът показва, че са изпълнени изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане и допълнителните критерии в Правилника за прилагане на ЗРАСРБ във Факултет по химия и фармация, Софийски университет „Св. Климент Охридски“

Биографични данни

Цялата научната кариера на проф. Панчева се реализира във Факултет по химия и фармация на Софийски университет „Св. Климент Охридски“. И двете образователни степени – бакалавърска и магистърска са получени в резултат на изследвания, проведени в катедра Аналитична химия на ФХФ. Докторската дисертация е защитена през 2001 г. на тема „Комплекси на мед II с антихипертензивни лекарствени препарати“. Проведените научните изследвания могат да бъдат характеризирани с няколко ключови думи (съгласно кандидата): Биокоординационна химия, лекарствени средства, синтез и структурен анализ на метални комплекси с биологично активни лиганди. Проф. Панчева целенасочено специализира в тази област и във всички специализации, проведени в годините в лаборатории извън страната.

Структура на дисертационния труд

Дисертационния труд е базиран на 27 публикации, които не са използвани за придобиване на степента доктор. Девет от тези публикации не са използвани за получаване на степените доцент и професор. Статиите публикувани в реферирани и индексирани списания са 21, публикувани са 4 глави от колективни монографии. Разпределението по квартали е както следва: 6 статии в Q1 (150 т.), 6 – в Q2 (120 т.), 6 – в Q3 (90 т.), 3 – в Q4 (36 т.), 4 – глави от колективни монографии (60 т.). Всички публикации отговарят на Показател Г от Правилника за прилагане на ЗРАСРБ като броят на точките изпълнява изискванията на правилника на ФХФ на СУ.

Проф. Панчева е формулирала достатъчно ясно целите, които си поставя и проблемите, които счита, че трябва да бъдат решени чрез обобщението на повече от 15 годишни изследвания по темата полиетерни йонофори, комплексите им с химични елементи, действието и приложението на тези комплекси като биологично активни вещества.

Подходящата модификацията на вещества с биологична активност с цел постигане на по-висока ефективност на действието е актуална тема. Независимо от усилията да се въведе известна предвидимост на постигнатия ефект в зависимост от въведената в структурата на молекулата на биологично активното вещество промяна все още в много случаи се разчита на емперични резултати. Идеята да се изследва възможността за промяна и по-скоро за повишаване на биологичната ефективност на лиганди чрез включването им в комплекси с метални йони е традиционен обект на проучвания на Лабораторията по биокоординационна и биоаналитична химия. В този аспект, в представената дисертация тази идея е разработена чрез систематични и целенасочени изследвания с лиганди полиетерни йонофорни антибиотици в комплекси с метални йони в различна степен на окисление, различни комплексобразователни свойства, различно поведение като биоелементи. Оценката по отношение на биологичната активност е доведена докрай с разнообразни изследвания – антибактериална активност, цитотоксичност и *in vivo* изследвания върху токсичността на синтезираните комплекси с биометали върху лабораторни животни.

Избраният антибиотик монензин е в употреба от средата на миналия век и е много добре проучен както като механизъм на действие, ефективност и метаболити така и като възможности за нови приложения като антитуморен препарат. Салиномицинът намира напоследък все по-широко приложение като антитуморен агент. И двата антибиотика имат близка структура и съдържат донорни групи – карбоксилатна и хидроксилна, разположени в двата края на молекулите, което осигуряват възможност за образуване на комплекси с металните йони. В изследването са включени от едновалентни до

четиривалентни метални йони- алкални, алкалоземни/преходни метални йони M^{2+} – $[ML_2(H_2O)_2]$, лантанидни катиони M^{3+} – $[ML_3(H_2O)_3]$ и Ce^{4+} – $[ML_2(OH)_2]$. Задачите, които се поставят са:

- Въздействие от присъстващи метални йони върху ефекта на антибиотиците
- Поведение на антибиотиците в присъствие на метални йони в по-висока степен на окисление
- Състав и структура на изолирани комплекси на антибиотиците във воден разтвор и като кристална структура
- Изследвания върху биологичната активност на синтезираните комплекси

Дисертационния труд е едно мултидисциплинарно изследване, в което е включен целия арсенал от инструментални методи, за да бъдат получени достоверни резултати за състава и структурата на синтезираните комплекси във водна среда и като кристални структури.

А. Проведените изследвания показват два варианта на комплексообразуване:

- „класически“ комплекси на полиетерните йонофори, в които координацията на лиганда е осъществена бидентатно от типа „глава-опашка“ – донорни атоми са кислородните атоми на карбоксилатна и хидроксилна група. Характерни са за алкалоземни, переходни метални йони M^{2+} – $[ML_2(H_2O)_2]$, лантанидни катиони M^{3+} – $[ML_3(H_2O)_3]$ и Ce^{4+} – $[ML_2(OH)_2]$.
- „некласически“ – специфичен начин на свързване за всеки изолиран комплекс: моноядрени монокомплекси на монензин с йони на Hg^{2+} и на салиномицин с йони на Pb^{2+} ; моноядрени монокомплекси на йонофорите с Ce^{4+} ; смесено-металните комплекси на монензин натрий с Co^{2+} , Mn^{2+} и Cu^{2+} .

Вероятно бъдещи изследвания ще покажат факторите, които обуславят поведението на лигандите като би- или полиидентатни при комплексообразуване с едни и същи метални йони.

В. Поведението на лигандите в разтвор, съставът на образуваните комплекси и стабилитетните им константи са изследвани с кръгов-дихроизм спектроскопия и теоретични модели. Доказани са съществените предимства на кръгов-дихроизм спектроскопия за проучване на комплексообразователни равновесия в разтвор. Резултатите показват че в разтвор се образуват положително заредени комплексни видове в присъствие на дву- и тризарядни метални катиони. Теоретичното моделиране очертава факторите, отговорни за селективността на монензин и салиномицин спрямо едновалентните метални катиони от групи IA и IB.

C. За оценка на биологичната активност и съответно ефекта на включване на металните йони в структурата на полиетерните йонофори са проведени изследвания за антибактериална активност и цитотоксичност на повечето от структурно охарактеризирани комплекси. Резултатите показват, че най-общо координационните съединения на монензин и салиномицин променят биологичната активност на лиганда, но са необходими по задълбочени изследвания, за да се постигнат еднозначни заключения в посока по-висока ефективност.

D. За метални комплекси с биометали с демонстрирани антибактериални и цитотоксични свойства са представени резултатите от първоначалната оценка токсичността им *in vivo* върху лабораторни животни и влиянието им върху клинично- лабораторните показатели на оцелелите индивиди.

Текстът на дисертацията е добре структуриран, ясен и точен. Направените изводи следват логиката на експерименталните данни и демонстрират критичният анализ на кандидата.

Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

В границите на проведените изследвания е получен значителен обем експериментални данни - изолирани и структурно охарактеризирани са 32 нови неутрални „класически“ и 7 „некласически“ комплекса на природните полиетерни йонофори монензин и салиномицин. Като нови научни резултати могат да се разглеждат:

- Моновалентните полиетерни йонофори монензин и салиномицин образуват комплекси с метални йони независимо от степента на окисление – доказано е, че дори метални йони в по-висока степен на окисление образуват неутрални, координационни съединения. За сега не могат да се изведат прогнози за начина на свързване на лигандите – наблюдава се разнообразие в зависимост от типа на металния йон.

- Получени са нови данни за серия от положително заредени комплексни видове с монензин благодарение на прилагането на кръгов-дихроизм спектроскопия – метод от първа линия за получаване на достоверни резултати за комплексни видове в разтвор. В допълнение, този метод след прилагане в ултравиолетовата област позволява разграничаване на „безцветните“ метални йони на алкални елементи, Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , а приложението му във видимия част на спектъра дава възможност за изследване на цветни йони Co^{2+} , Ni^{2+} и процесите на конкуренция „цветен-безцветен“ метален йон.

- Резултатите от проведените изследвания за антибактериална активност и цитотоксичност индикират потенциала за биологична активност на карбоксилните йонофори и на техните комплекси с метали, но включването на метален йон в състава на координационните съединения на монензин и салиномицин се отразява по разнопосочен начин върху биологичната активност спрямо тази на некоординираните лиганди. За сега изводите по отношение на биологична активност на комплексите в сравнение с тази на свободните лиганди не са еднопосочни и предполагат допълнителни изследвания. Независимо от това има положителни резултати, които могат бъдат използвани в бъдещи по-сериозни клинични изследвания.

Необходимо е да се подчертае, че в дисертационния труд в допълнение са получени и обобщени значителен обем експериментални данни, характеризиращи структури на комплекси. Показани са възможностите на съвременните инструментални методи техните предимства и недостатъци при оценка на структури на комплекси. Демонстрирани са подходи за оценка на експериментални данни от различни методи за получаване на еднозначни изводи за кристални структури на комплекси.

Преценка на публикациите по дисертационния труд и личното участие на автора

В дисертационния труд са включени 27 публикации, които не са използвани за придобиване на степента доктор. Девет от тези публикации не са използвани за получаване на степените доцент и професор. Всички публикации са публикувани в реномирани специализирани издания. По публикациите, свързани с дисертационния труд, са забелязани общо 204 независими цитирания (122 от тях – в базата данни Scopus). В настоящата процедура са представени 63 цитирания, които са получени на една публикация на докторант на кандидата. Несъмнено е личното участие на кандидата, който разработва целта на дисертационния труд в собствени изследвания и в изследванията на докторантите си. По тематиката в дисертационния труд са защитени 9 дипломни работи и 3 дисертации за придобиване на ОНС „доктор“, в подготовка е защитата на 4-ти дисертационен труд.. Авторефератът (на български и английски) точно следва дисертационния труд и отразява коректно резултатите от научните изследвания. Изготвен е в съответствие с изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени във ФХФ на СУ.

Критични бележки

Нямам критични бележки към материалите по конкурса и към проведените изследвания, които са публикувани в реферирани и реномирани специализирани списания за съответната област.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на проф. д-р Панчева представя научни резултати, които представляват оригинален научен принос и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ в ФХФ на СУ за получаване на научната степен „доктор на науките“. Познавам лично проф. Панчева и съм пряк свидетел на целенасочените изследвания по темата на дисертационния труд. Заслужава уважение нейното желание да постигне максимална яснота и достоверност на направените изводи. Представеният дисертационен труд показва, че тя е изграден изследовател със собствен почерк и оригинални идеи, като успешно комбинира мултидисциплинарни подходи за решаване на научни проблеми и ефективното приложение на получените резултати в изследователската практика. Прегледът на публикациите в основата на представения дисертационен труд показва, че тя успешно надгражда постиженията на Лабораторията по биокоординационна и биоаналитична химия и има ясна перспектива за бъдещото ѝ развитие. Проф. Панчева с желание работи с млади колеги и умее да предава знанията и уменията си. В този аспект на базата на актуалната и перспективна научна тематика, количеството и качеството на научните публикации, отзвук в литературата, научните приноси в дисертационния труд, ръководството на докторанти, убедено препоръчвам на почитаемото научно жури да присъди научната степен „доктор на науките“ на проф д-р Ивайла Панчева в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2 Химически науки, научна специалност „Аналитична химия“.

София, 19.02.2024 г

Рецензент: