

Становище

от проф. д-р Николай Георгиев Василев,

Институт по органична химия с Център по фитохимия, БАН

1113 София, ул. Акад. Г. Бончев, бл. 9

относно дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор” в Област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, Професионално направление: 4.2. Химически науки (Теоретична химия).

На тема: „Теоретично изследване на механизма на терапевтично действие на абиогенния метален катион галий (III)”, предоставен за придобиване на образователната и научна степен „доктор”

Автор: Николета Мирославова Кирчева

Научен ръководител: проф. д-р Тодор Минков Дудев

Форма на докторантурата: редовен докторант в катедрата по Фармацевтична и приложна органична химия към ФХФ на СУ „Св. Климент Охридски“.

1. Общо представяне на кандидата и процедурата

Николета Кирчева е придобила образователната степен Магистър по Медицинска химия в СУ „Св. Климент Охридски” през 2015 г. В периода 2017 – 2020 г. е редовен докторант в катедрата по Фармацевтична и приложна органична химия към ФХФ на СУ „Св. Климент Охридски“.

Представеният ми комплект от материали на електронен носител включва всички необходими за процедурата документи от административен и научен характер. Тези документи са в съответствие с Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности на СУ „Св. Климент Охридски“ и с ЗРАСРБ.

2. Актуалност на тематиката

Безспорна е актуалността на дисертацията. Изследването на механизма на терапевтично действие на дадено лекарство или терапевтик е пряко свързано с неговото приложение и ето защо то винаги е актуално.

3. Познание на проблема

Разработката на общата част и литературния разбор на дисертационния труд ми направиха много добро впечатление. В литературния обзор систематично са представени всички по-важни физико-химични характеристики на галия и са сравнени с тези на желязото. Критично са представени научните разработки по приложение на галия в антитуморната и антибактериалната терапии. В литературния обзор систематично са представени и квантово-химични изчислителни методи (HF, MP, CI, CC и DFT), както и методите за отчитане на ефекта на разтворителя. Кандидатката демонстрира много-добро познание на проблемите, с които тя трябва да се справи в своята научна работа. Дисертационния труд е написан на 98 страници, като литературният обзор обхваща 36 страници. Литературната справка съдържа 144 цитата, от които 108 се отнасят за литературния обзор.

4. Методика на изследването

Кандидатката е формулирала по следния начин целта на работата и по дисертацията: подробно проучване на наличните в литературата данни за предполагаемите механизми на действие на галия; калибриране и валидиране на избрания теоретичен метод и базис, с който да бъдат оценени физико-химичните параметри на всяка една група моделни реакции, в съответствие с известни в литературата експериментални данни; моделиране на реакциите на конкуренция Fe^{3+}/Ga^{3+} в съответните системи или на реакциите на образуване на комплекси Ga-NDP (NDP = аденозин/гуанозин дифосфат) в зависимост от изследваната хипотеза; обобщение и интерпретиране на получените резултати.

Поставените задачи са адекватни за изпълнение на целта на дисертацията. Избраната методика, т.е. валидирания изчислителен протокол, позволява постигането на поставената цел и получаване на адекватен отговор на поставените задачи.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

В резултати и обсъждане са представени собствените изследвания като са структурирани последователно по следния начин: научен проблем, изчислителен протокол, моделна реакция, дискусия.

При представяне на резултатите от изследванията на галий(III) в антитуморната терапия първо е представен използвания изчислителен протокол, който е тестван на моделни реакции на свързване с карбоксилатни, фенолатни и имидазолови лиганди и

след това е изследвана конкуренцията Ga^{3+}/Fe^{3+} при свързване с трансферин и рибонуклеотид редуктаза (РНР). При изследванията на свързване на галий(III) със субстратите на РНР отново е представен първо изчислителния протокол, който е валидиран и след това са изследвани образуването на монодентатни и бидентатни комплекси, както и е моделирани взаимодействията в активния център на ензима РНР.

При представяне на резултатите от изследванията на галий(III) в антибактериалната терапия първо е представен използвания изчислителен протокол, който е валидиран на примера на реакцията на образуване на фери пиохелинов комплекс в отношение 1:1 при киселинни условия ($pH \approx 4$) във водна среда и след това е изследвано образуването на комплекси чрез използване на само една или на две основни групи от сидерофорните молекули. Проведени са и моделни реакции с реални сидерофори (преацинетобактин).

След подробно и онагледено с достатъчно фигури и таблици представяне на резултатите от научните изследвания, те са обобщени коректно и систематично от докторант Кирчева. Приносите от изследванията имат основно научен характер, а получените резултати могат да се отнесат към обогатяване на научната област с нови знания.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Дисертационният труд включва общо 4 публикации: две са публикувани в реномираното международно списание *J. Phys. Chem. B* (Q2) с импакт фактор 3.177 за 2016 г. и 2.923 за 2019 г., една е публикувана в българското списание *Bulg. Chem. Commun.* (Q4), което е без импакт фактор, но с SJR=0.137. Четвъртата публикация е изпратена за публикуване. По по-ранната публикация в *J. Phys. Chem. B* от 2016 г. са забелязани 7 цитата. Резултатите от дисертационния труд са докладвани и на 8 научни форума.

Оценката ми за личното участие на докторантката в проведеното дисертационно изследване се базира само върху съдържанието на дисертацията. Начинът по който е написано въведението и литературния обзор на дисертационния труд показва, че тя е запозната много добре с наличната литература, което и е помогнало да планира ясно и точно научните търсения и да избере методика и подходи, позволяващи реализиране на целите на дисертационния труд. Прочита на дисертацията ме убеждава в задълбоченото познаване на разработваните проблеми.

7. Автореферат

Авторефератът достатъчно пълно и точно отразява най-важните експериментални резултати и научни хипотези от дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на Николета Мирославова Кирчева съдържа оригинални резултати от които коректно са изведени приносите по отношение на механизма на терапевтично действие на абиогенния метален катион галий (III). Дисертационния труд отговаря и надхвърля изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности на СУ „Св. Климент Охридски“.

Дисертационният труд показва, че докторант Николета Кирчева притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност „Теоретична химия“ и демонстрира качества и умения за провеждане на изследвания с получаване на оригинални научни приноси. Затова аз убедено давам своята положителна оценка на представения дисертационен труд и предлагам на почитаемото научно жури да присъди на Николета Мирославова Кирчева образователната и научна степен „доктор“.

София, 14.04.2020 г.

Подпис:

/проф. д-р Н. Василев/