

РЕЦЕНЗИЯ

от д-р Снежанка Методиева Бакалова – доцент в ИОХЦФ – БАН,

член на научно жури

съгласно заповед No РД-09-189/09.12.2022 на Директора на ИОХЦФ-БАН
на 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“
научна специалност „Органична химия“

Автор: Мария Андреева Аргирова

Тема: *Синтез на 1Н-бензимидазол-2-ил хидразони и изследване на антихелминтното, антинеопластичното и радикал-улавящото им действие.*

Научен ръководител: проф. д-р Деница Янчева Панталеева (ИОХЦФ – БАН)

1. Общо описание на представените материали

Автор на дисертационния труд е Мария Андреева Аргирова – редовен докторант в Лаборатория „Структурен органен анализ“ - ИОХЦФ – БАН.

Предствени материали:

1. Автобиография
2. Диплома за завършено образование ОКС магистър.
3. Заповед № РД-09-201/31.07.2018 г. за зачисляване на редовна докторантура.
4. Заповед № РД-09-169/30.07.2021г. за отчисляване с право на защита.
5. Заповед № РД-09-91/11.07.2022г. за промяна на заглавието на дисертационния труд.
6. Протокол за проведен изпит по базов специализиран предмет за докторантски минимум по професионално направление “Химически науки”, шифър 4.2, научна специалност “Органична химия”.
7. Удостоверение № 7/05.02.2019г. за успешно завършен курс по английски език.
8. Протокол за успешно завършен курс по Photoshop.
9. Сертификат за успешно завършен курс по “Липидно окисление и антиоксиданти”
10. Сертификат за успешно завършен курс по “Компютърно-подпомогнат лекарствен дизайн”
11. Дисертационен труд на тема *“Синтез на 1Н-бензимидазол-2-ил хидразони и изследване на антихелминтното, антинеопластичното и радикал-улавящото им действие”*
12. Автореферат на дисертационния труд на български и английски език

13. Списък и копия от научни публикации
14. Списък със забелязани цитатии по публикациите
15. Списък на участия в научни конференции
16. Списък на участия в научни проекти
17. Списък на получени награди
18. Списък на получени лични стипендии и грантове
19. Справка за изпълнението на критериите на ИОХЦФ – БАН за получаване на образователната и научна степен «доктор»

Представеният от Мария Аргирова комплект материали на хартиен и/или електронен носител е в съответствие със Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение и Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ - БАН, и отговаря на критериите на ИОХЦФ - БАН за придобиване на научната и образователна степен „доктор“.

Докторантът е приложил 2 броя публикации в пълен текст, и двете с квартал Q1, както и списък с 5 цитата на тях.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Мария Аргирова е студент във Факултета по химични технологии, специалност "Фин органичен синтез" към Химикотехнологичен и металургичен университет – София от 2012 г. до 2016 г.. През 2016 г. се дипломира като ОКС бакалавър и продължава обучението си като ОКС магистър в същата специалност в периода до 30.11.2017 г. След защитата на дипломната си работа през април 2018 г. е назначена на позиция химик към лаборатория „Структурен органичен анализ“ в ИОХЦФ-БАН, а от 01.08.2018 г. до 31.07. 2021 г. е редовен докторант към ИОХЦФ-БАН. От 01.08.2022 г. досега е асистент в ИОХЦФ-БАН.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Изборът на разработвания в дисертационния труд проблем в научно и научно-приложно отношение е логично свързан с досегашното развитие на докторанта. За групата производни на бензимидазола са показани разнообразни форми на биологична активност, свързана със структурно подобните им винка-алкалоиди, колхицин и комбретастатин А4. Тази аналогия създава потенциал за обществено полезни медицински приложения. Конкретните задачи, избрани за дизайн, синтез и изследване на неописани досега биологично активни вещества в дисертацията, поддържат актуалността на избраната тематика.

4. Познаване на проблема

Литературният обзор обхваща 68 печатни страници, а общо цитираните източници са 293. Първите 20 страници от обзора се занимават с типовете биологична активност на 2-аминобензимидазолони производни. Тъй като

конкретните хидразони, подлежащи на изследване, са познати от 1988 г., обемът на наличния литературен материал за техните биологични отнасяния е огромен. Разнообразието на изследваните биологични ефекти предполага и използването на многобройни методологии за тяхното регистриране.

Литературният обзор в дисертацията, както и дискусиата ми дават основание да смятам, че авторът добре познава голяма част от огромния брой изследвания в областта и умело е подбрал кои от тях да вземе под внимание като най-съществени и свързани със своите изследвания и резултати, описани и обсъдени в дисертационния труд.

5. Методика на изследването

Избраната методика на изследване е в определена степен традиционна за химическата наука. Представената работа започва със синтез на нови представители на избрана група молекули с познати физиологични ефекти. Търсен ефект е намирането на молекули с комбинирани физиологични свойства. Не мога да преценя доколко полезно е съчетаването на разнообразни свойства в широкоспектърен подход към медицински проблеми. Във връзка с факта, че бензимидазоловите производни са свързани с влиянието си върху тубулин и функцията му в клетките, техните изследвания изискват прилагането на голямо разнообразие от общо казано химически методологии, които кандидатката е прилагала с конкретна помощ от специалисти. От друга страна, изучаването на биологичните свойства също е извършвано с помощта на други специалисти. В този смисъл, представеният дисертационен труд е колективно усилие за получаване на адекватни отговори на поставяните пред него задачи, в което приносът на М. Аргирова е значителен. Това е заявено и в авторските приноси към представените от кандидатката публикации.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд има внушителен обем от 215 стр. и се състои от осем глави – (i) Въведение, (ii) Литературен обзор, (iii) Цели и задачи, (iv) Материали и методи, (v) Резултати и дискусия, (vi) Изводи, (vii) Приноси, (viii), Използвана литература и накрая има раздел, който съдържа приложения (списък на публикации, информация за забелязани цитати, участия в научни форуми). Включени са 57 фигури, 20 таблици и 68 схеми, които илюстрират получените резултати. Дисертацията е написана на добър професионален език.

Целите на дисертацията и задачите за постигането им са написани кратко и ясно. Основната цел е синтез на нови, неописани досега в литературата 1Н-бензимидазол-2-ил хидразони и техни метални комплекси, изследване на структурата им със съвременни методи за охарактеризиране, изследване на биологични и радикал-улавящи активности, както и изследване на вероятните механизми на действие с квантово-химични пресмятания. Извършен е впечатляващ обем работа.

Синтезът на прекурсори на изследваните съединения по известни методики, заедно с тяхното характеризирание са описани на 15 страници от дисертацията. Също на толкова страници са описани фармакологичните им изследвания. Нови 45 страници са посветени на синтеза на избраните целеви бензимидазолил-хидразони и метални комплекси, както и на охарактеризирането им. Едновременно е разгледана и биологична им активност. Синтезът на хидразони вероятно е и източник на сравнително механичното обединяване (еклектична идея) да се включат в материала и съединения с потенциални антиоксидационни отнасяния, т.е. хидразони на хидроксилни ароматни алдехиди. Все пак, приносът с най-изпъкнали фармакологични характеристики е медният комплекс на бензимидазолил-хидразона на 2-хидрокси-4-метоксибензалдехид. Не е ясно дали този комплекс е купро- или купри- и как е определена структурата му, а това според мен представлява определен интерес.

Не намирам основания за съмнения в достоверността на представените научни данни.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Биологичната активност на изследваните в дисертационния труд съединения дава основания да се очаква тяхна приложимост. Основно постижение на представената дисертация е синтеза на 40 производни на бензимидазолил-2-хидразон, от които 37 неописани досега в литературата. Съединенията проявяват съществена биологична активност като противотуморни агенти, антихелминтни агенти, а притежаващите хидроксилна група в алдехидния фрагмент, придружена от допълнителни кислород съдържащи фенолни заместители проявяват и антиоксидантни свойства. От образователната страна на работата над дисертацията си ас. М. Аргирова се е запознала със значителен брой съвременни инструментални и теоретични методи на изследване. Едно продължаване на изследванията в областта на биологичната активност може да доведе до формулиране на нови противотуморни и антихелминтни препарати.

М. Аргирова участва в колектива на 8 проекта, като 3 от тях са пряко свързани с темата на дисертацията.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд. Лично участие на докторантката.

Резултатите, включени в дисертацията са отразени в две публикации в авторитетни международни издания, които се реферират както в WoS, така и в Scopus, имат висок импакт фактор/ранг и са в квантил Q1. Публикациите включват синтез, изчислително моделиране и изследване на биологична активност и са с подчертано мултидисциплинарен характер. Първата от тях е в *Chemico-biological Interactions* и има 10 автора, като М. Аргирова е втора. Втората е в *RSC Advances*, има 7 автора, като М. Аргирова е първи автор. Забелязах, че след подаване на дисертацията излезе още една публикация в областта на дисертацията в

престижното списание *Molecules*, в която М. Аргирова отново е първи автор. Това показва нейната активна роля и несъмнен принос в изследванията. Изискваните от издателите описания на авторските приноси споменават участието на докторанта в синтеза и теоретичните пресмятания, както и в определянето на инхибирането на полимеризацията на тубулин и писането на публикациите. Досега са забелязани 6 цитата от чуждестранни автори на включените в дисертацията публикации.

М. Аргирова активно популяризира резултатите от своите изследвания. По материали от дисертацията са изнесени 10 постерни доклада в трудове на международни научни конференции и школи, от които 3 в чужбина. Изнесени са и 5 доклада в трудове на международни научни конференции в България, както и 2 доклада в трудове на международни научни конференции. От тях е изнесла един самостоятелен доклад на международна конференция в София, а в другите има още от 2 до 6 съавтори. Част от участията в конференции са финансирани с нейни лични стипендии и грантове.

Несъмнено е личното активно участие на докторантката в провежданите синтези в представеното дисертационно изследване. В значителна степен формулираните приноси и получените резултати с помощта на квантово-химични пресмятания са също нейна лична заслуга.

9. Автореферат

Преставеният от М. Аргирова автореферат е коректно написан според изискванията на съответните правилници, като отразява по същество основните резултати, постигнати в дисертацията.

10. Лични впечатления

Имам лични впечатления от работата на М. Аргирова, тъй като тя е член на екипа на текущ от миналата година проект с Фонд Научни изследвания, на който съм ръководител. Независимо от голямата си заетост по оформянето на дисертацията, тя намираще време да навлиза в сравнително новата за нея тематика, активно да участва в дискусиите на колектива, както и да извършва необходимите квантово-химични пресмятания.

11. Критични забележки и препоръки

Смятам, че еднократно (single-point) пресмятане на енергии на молекули с даден метод на функционала на плътността при използване на геометрия, оптимизирана с друг метод на функционала на плътността е некоректно. Стационарните точки, локализиращи с всеки метод и базисен набор са с различна геометрия. Осъществяването, че докладваните в настоящата дисертация резултати за изследване на равновесия са за молекули, които са достатъчно малки, за да бъдат напълно оптимизирани директно с избрания метод на достъпните за докторантката машини както у нас, така и в чужбина.

Бих препоръчала на М. Аргирова в бъдещите си изследвания и публикации да дава по-подробни разяснения как е направен дизайна на предвидените за синтез и изследвания нови съединения.

12. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Смятам, че запознаването с и овладяването на множеството методики, използвани в дисертацията ѝ е достатъчна препоръка към М. Аргирова да продължи овладяването им за следващи изследвания.

Бъдещо използване на научните и научно-приложни приноси на настоящия дисертационен труд е възможно в качеството им на биологично активни вещества, препарати и/или в най-добрите случаи - лекарства. За това съществуват процедури и изисквания, които в добрите случаи може да се наложи да бъдат покривани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа фундаментални научни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на Правилника на ИОХЦФ-БАН за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантът Мария Аргирова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Органична химия като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване, представено от рецензираният по-горе дисертационен труд, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор' на Мария Андреева Аргирова в област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.2. „Химически науки“, научна специалност „Органична химия“

05 Март 2023 г.

Рецензент:

Доц. д-р Снежанка Бакалова