

## СТАНОВИЩЕ

от д-р Стела Миронова Статкова-Абегхе – доцент в ПУ „Паисий Хилендарски“,  
Химически факултет, катедра Органична химия

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  
докторска програма : 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 Панталеева – Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия, Българска академия на науките

### 1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Със заповед РД 09 189/09.12.2022 г. на Директора на ИОХЦФ при БАН съм определена за член на научното жури по процедура за защита на дисертационен труд на тема „Синтез на 1Н-бензимидазол-2-ил хидразони и изследване на антихелминтното, антинеопластичното и радикал-улавящото им действие“ за придобиване на образователната и научна степен „доктор“. Автор на дисертационния труд е асистент Мария Аргирова, лаборатория „Структурен органичен анализ“ на ИОХЦФ - БАН. В периода 01.08 2018 – 31.07.2021г. същата се обучава в редовна докторантура, отчислена е с право на защита. Темата на дисертационния труд е актуализирана на 11.07.2022 г.

Представеният от Мария Аргирова комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ - БАН, отговаря на критериите и включва документи сред които: автобиография в европейски формат, протокол от положен изпит по базов специализиран предмет, дисертационен труд, автоерферат, списък с научните публикации по темата на дисертацията, копия от две научни публикации, сертификати от участия в учебни курсове и научни форуми, справка за изпълнение на критериите за придобиване на ОНС доктор и др. Документите са оформени и подредени коректно според изискванията, и не се налага редуция на съответните бройки поради припокриване по съдържание и отсъствие на документи, удостоверяващи публикуването.

### 2. Актуалност на тематиката

Тематиката на дисертационния труд е изключително актуална и е свързана с откриване на фармакологично активни молекули с комбинирано антиоксидантно и антинеопластично действие като обещаващ и иновативен подход за търсенето на нова ефективна терапия в борбата с раковите заболявания. Идентифицирането на различни мишени за ефективното лечение на рак, една от които е тубулинът, налага разработването и изпитването на нови лекарствени кандидати. Дизайнът и синтезът на нови бензимидазолови производни, проявяващи комбинирано антиоксидантно и неопластично/антихелминтно действие, представлява значителен интерес от синтетична и

фармакологична гледна точка. Целта и задачите са формулирани ясно, конкретно и целесъобразно и напълно съответстват на темата на дисертацията. Синтетичните подходи са адекватно подбрани и високодобивни. Инструменталните и теоретичните методи за структурни изследвания са актуални и съвременни.

### **3. Познание на проблема**

Литературният обзор е актуален и добре структуриран – обхваща 293 източника и съответства на темата. Около 15% от цитираните литературни източници са от последните пет години. Ас. Аргирова е усвоила специфичната фармакологична терминология и показва умения за систематизиране и критичен анализ на източници от няколко научни области – органичен синтез, органичен анализ, медицинска химия, фармакология.

### **4. Методика на изследването**

Въвеждането на функционални групи е осъществено чрез многоетапен синтез, хидразоновите вериги с ароматни фрагменти съдържат комбинации от хидроксилни и други групи. Търсени са възможности за вариране на липофилността на целевите съединения. Адаптираната от авторите методология не изисква специфични реагенти или катализатори и води до получаването на съединенията с добри добиви. В резултат са синтезирани 40 1*H*-бензимидазол-2-ил хидразона, от които 37 са нови, неописани до момента в литературата.

### **5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите**

Дисертационният труд е написан на 219 страници, съдържа 20 таблици, 56 фигури и 69 схеми. Цитирани са 293 литературни източници, всички на латиница. Изследванията са проведени основно в лаборатория „Структурен органичен анализ“ към ИОХЦФ-БАН; но също така в Департамент по химия към Нов лисабонски университет – Португалия, Фармацевтичен и Медицински факултет към Медицински университет – София; Департамент по инфекциозни заболявания, паразитология и тропическа медицина, Медицински университет – Пловдив.

Разработен е нов клас бензимидазолови производни, които проявяват комбинирано антиоксидантно, антинеопластично и/или антихелминтно действие. Селектирани са представители, потискащи туморно-клетъчната пролиферация при много ниски микромолярни концентрации. Установена е избирателна концентрационно-зависима цитотоксична активност на получените съединения при две ракови клетъчни линии. За хидразоните е установен ларвициден ефект, превъзхождащ този на утвърдени лекарствени препарати албендазол и ивермектин, което показва приложният характер на приносите.

Доказан е състава на комплексите на изследваните бензимидазол-ил хидразонов лиганди с Cu(II) и Fe(II), както и активността им. Теоретичните изследвания за 1*H*-бензимидазол-2-ил хидразоните показват най-висока стабилност при конформерите с *E* конфигурация на двойната азометинова връзка и *s-trans* конформация на простата N-N връзка, което представлява фундаментален принос. Приложени са теоретични методи за изясняване на молекулни характеристики, свързани с механизмите на антиоксидантно действие, взаимодействието с тубулина, лекарственото подобие, очакваната бионаличност, способност за преминаване през физиологичните бариери и токсичност.

Радикал-улавящата активност на хидрокси-заместените 1*H*-бензимидазол-2-ил хидразони е близка до тази на катехините и флавоноловите съединения и превъзхожда активността на производните на мелатонина

### **6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта**

Представените експериментални резултати, техният анализ и дискусия потвърждават достоверността на изследванията и по естествен начин подкрепят

формулираните приноси на дисертационния труд. Няма съмнение в личния принос на докторанта за получаване на експерименталните резултати.

Изследванията по дисертацията са обобщени в две публикации от 2021 г. - едната в списание *Chemico-biological interactions*, JCR-IF (Web of Science):5.194; **Q1**, и втората в списание на Royal Society of Chemistry - *RSC Advances*, JCR-IF (Web of Science):3.361; **Q1**. По първата публикация са забелязани пет цитата от чужди автори в реномирани издания.

Не се забелязва припокриване или съвпадение на съдържанието на публикациите (общо 60 наукометрични точки, 50 от публикации и 10 от цитати).

#### **7. Автореферат**

Автореферата отговаря по съдържание на дисертационния труд, като отразява основните резултати постигнати и описани в дисертацията. Написан е стегнато и аналитично на коректен химически език. Схемите, фигурите и таблиците отразяват коректно публикуваните данни. Автореферата е изготвен в съответствие с изискванията.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд съдържа научни, научно-приложни 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 Правилник на ИОХЦФ-БАН за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантката ас. Мария Андреева 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 дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, 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, докторска програма Органична химия.

21.02. 2023 г.

Пловдив

Изготвил становището:  .....

(Доц. Д-р Стела Статкова-Абегхе)