

СТАНОВИЩЕ

от д-р Антоанета Борисова Трендафилова, професор в Институт по органична химия с център по фитохимия – Българска Академия на Науките

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 - БАН

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“ с автор асистент Мария Аргирова.

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 всички необходими документи. Докторантката е приложила също 2 броя публикации по темата на дисертацията, списък на забелязани цитати по научните трудове, включени в дисертационния труд, списък на участия в научни мероприятия, списък на участие в изпълнение на научни проекти, награди и съответния доказателствен материал.

Ас. Мария Аргирова е родена през 1993 г. През периода 2012 - 2016 г. е студент в бакалавърска програма на Химикотехнологичен и металургичен университет (ХТМУ)-София, а през 2017 г. завършва магистърската програма в ХТМУ като магистър по фин органичен синтез с фокус върху дизайн на биологично-активни вещества и фармацевтични агенти от растителен и животински произход. Зачислена е като редовен докторант в лаборатория „Структурен органичен анализ“ на ИОХЦФ – БАН на 01.08 2018 г. и е отчислена с право на защита на 31.07.2021 г. Темата на дисертационния труд е актуализирана на 11.07.2022 г. От м. август 2022 г. е асистент в лаборатория „Структурен органичен анализ“ на ИОХЦФ – БАН. В рамките на досегашната си научно-изследователска дейност участва в общо 8 проекта. Има спечелени 4 гранта и стипендии, както и три награди - за най добра дипломна работа на Съюза на химиците в България, за най-добър доклад на Трети интердисциплинарен докторантски форум и най-добър постер в XIX Научна постерна сесия за студенти, докторанти и млади учени на ХТМУ.

2. Актуалност на тематиката

Известно е, че раковите клетки много лесно развиват резистентност към използваните препарати така, че разработването и изпитването на нови лекарствени кандидати са обект на много изследвания. През последните години изследванията в тази област са насочени към намирането на средства, които да проявяват комбинирано действие върху раковите клетки - да намаляват тяхната полиферация и нарастване, както

и да ограничат тяхното образуване чрез блокиране образуването на реактивните форми на кислорода. Редица бензимидазолови съединения са показали силна цитотоксичност *in vitro* спрямо широк спектър от човешки туморни клетъчни линии, а подходящото им модифициране би довело до получаване на съединения с комбинирано антиоксидантно и антинеопластично действие като средства за нова ефективна терапия в борбата с раковите заболявания. Следователно, темата на дисертационния труд е изключително актуална и важна, както в научен, така и в научно-приложен аспект.

3. Познаване на проблема

В дисертационния труд са цитирани общо 293 източника, една значителна част от които през последните 5 години. Литературният обзор включва подробна информация за синтеза и биологичната активност на 2-аминобензимидазолови съединения, проявяващи противовирусна, антибактериална, противовъзпалителна, невропротективна, антиконвулсивна, противопаразитна и антипролиферативна активност. Друга важна част застъпена в литературния обзор е информацията за *in vitro* ефекта на бензимидазоловите съединения върху полимеризацията на тубулина. Литературният обзор е добре структуриран и показва, че ас. Мария Аргирова задълбочено и отлично познава състоянието на изследванията в няколко научни области и актуалните проблеми по темата на дисертацията. Целта и задачите са формулирани ясно и напълно съответстват на темата на дисертацията.

4. Методика на изследването

За получаването на серията от съединения, съдържащи бензимидазолов хетероцикъл и арилхидразонов фрагмент с различни комбинации от функционални групи е използвана методология, която не изисква специфични реагенти или катализатори и води до получаването на съединенията с добри до много добри добиви. За идентифициране на синтезираните съединения са използвани спектрални методи, главно ИЧ и ЯМР, за *in vitro* оценка на биологичната активност - утвърдени методи като МТТ, спектрофотометрия и др., а за квантово-механични пресмятания и молекулен докинг - специализиран софтуер. Приложените инструментални и теоретични методи са актуални и съвременни.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е конструиран в класически стил с добър баланс между отделните части (увод, цели и задачи, литературен обзор, експериментална част, резултати и дискусия, изводи и приноси) и е написан на 219 страници с 20 таблици, 56 фигури, 69 схеми и 293 литературни източника. Получените резултати са детайлно описани и дискутирани в частта „Резултати и обсъждане“ (93 стр.). Синтезирани са общо 40 съединения, от които 37 са нови, неописани досега в литературата. Определена е тяхната фармакологична активност, както и ефектът им върху полимеризацията на тубулина. Приносите имат главно научен характер и могат да бъдат систематизирани, както следва:

- Разработен е нов клас 1Н-бензимидазол-2-ил хидразони, съдържащи фенилни фрагменти с халогенни атоми, хидроски и метоски групи, които проявяват комбинирано антиоксидантно, антинеопластично и/или антихелминтно действие.
- Подбрани са представители, потискащи туморно-клетъчната пролиферация при много ниски микромолярни концентрации, както и проявяващи забележителен ларвициден ефект.

- Демонстриран е предполагаемият общ механизъм на антинеопластично и антихелминтно действие – модулиране на полимеризацията на тубулин.

- С помощта на теоретични методи са изяснени важни молекулни характеристики, свързани с механизмите на антиоксидантно действие, взаимодействието с тубулина, лекарственото подобие, очакваната бионаличност, способност за преминаване през физиологичните бариери и токсичност.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Изследванията по дисертацията са обобщени в две публикации в научни списания от квартал **Q1** и с висок импакт фактор: RSC Advances (JCR-IF 3.36) и Chemico-biological interactions (JCR-IF 5.19). Докторантката е съответно първи и втори автор в тези публикации, което потвърждава личния ѝ принос за постигане на публикуваните резултати. Забелязани са 5 цитата от чужди автори в реномирани издания, което е доказателство за актуалността на тематиката.

7. Автореферат

Представеният автореферат е изготвен според изискванията и в него са представени изцяло резултатите, обсъжданията и заключенията включени дисертационния труд. Английският вариант на автореферата съответства на българския текст.

8. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Нямам критични бележки по дисертацията освен една дребна бележка относно използването на символа „C-50“ при определяне на DPPH и ABTS радикал-улавящата активност. Никъде в дисертационния труд не е посочено какво означава този символ и как е определен. Предполагам, че това е концентрацията на тестваното съединение, при която се инхибират 50% от съответните радикали. Ако е така, по-коректно е да се използва общоприетият символ „IC50“.

Тъй като получените резултати определят някои съединения като обещаващи кандидати, бих препоръчала на докторантката да продължи изследванията си и в *in vivo* условия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа научни 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 резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на Правилника на ИОХЦФ-БАН за приложение на ЗРАСРБ. Дисертационният труд показва, че докторантката 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 и предлагам на почитаемото научно жури да **присъди** образователната и научна степен „доктор“ на Мария Аргирова в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, докторска програма Органична химия.

27.02.2023 г.

Изготвил становището:

(проф. д-р Антоанета Трендафилова)