

## СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Живко Асенов Велков, катедра „Химия“, Югозападен Университет „Неофит Рилски“, Благоевград

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: инж. 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, Лаборатория по „Структурен органичен анализ“

### **1. Общо представяне на процедурата и докторанта**

Представеният от инж. Мария Аргирова комплект материали е в пълно съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и правилника за неговото прилагане, както и с правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в Института по органична химия с Център по фитохимия, БАН.

Освен задължителните документи докторантът е представила и сертификати за завършени курсове по липидно окисление, лекарствен дизайн и фотошоп, квалификации, които са й били необходими при изработването на дисертацията.

В дисертационния труд са включени 2 публикации в специализирани международни списания с висок импакт фактор (5.194 и 3.361). И двете статии са от първи квартал (Q1) в класификацията на Scimago Journal Rank. Резултатите от дисертационния труд са докладвани на 17 научни форуми у нас и в чужбина за периода юни 2019 – юни 2022 г. и вече има намерени цитати.

Инж. Мария Аргирова е завършила магистърската си програма в ХТМУ- София с отличен успех.

## **2. Актуалност на тематиката**

Безспорна е актуалността на дисертационната тема. Намирането на нови съединения с антинеопластична и антихелминтна активност е повече от всякога актуална синтетична задача.

## **3. Познаване на проблема**

В дисертацията е направен старателен обзор на литературата върху лекарствените средства, съдържащи бензимидазоли, 2-амино- и 2-карбоксамидобензимидазоли, нуклеозиди, в които 2-аминобензимидазоли са агликони, 1, 2-заместени и 1,3,5-заместени бензимидазол-2-имини и др.

Разгледана е възможността 2-аминобензимидазолите да показват инхибираща активност спрямо циклооксигенази, спрямо ацетилхолин- и бутилхолинестерази, както и невропротективна им активност.

Разгледана е и литературата, описваща влияние на бензимидазолови производни върху полимеризацията на тубулин, както и лекарствата, чиято мишена са микротубулите.

Обсъдена е възможността с тези съединения да се получат комплекси на преходни метали и да се изследва тяхната антибактериална активност.

Навсякъде в обзора се обръща внимание на структурната причина за появата на лекарствена активност.

Докторант Мария Аргирова демонстрира много добро познаване на проблемите в своята научна работа. Дисертационният труд е написан на 219 страници, като литературният обзор обхваща 76 страници, главата „Материали и методи“ е 23 страници и „Резултати и обсъждане“ – 92 страници. Литературната справка съдържа 293 цитата, от които 199 се отнасят за литературния обзор.

## **4. Методика на изследването**

Целта на дисертационния труд е да се синтезират на нови 1Н-бензимидазол-2-ил хидразони и те да бъдат изследвани за антихелминтно, антинеопластично и радикалулавящо действие. За постигане на тези цели докторант Аргирова е овладяла методите на съвременния органичен синтез, физичните методи за доказване структура на получените съединения, методи за изследване на антинеопластична и антихелминтна активност, както

и методите за изследване ефекта на получените съединения върху полимеризацията на туболина. Използвани са още експериментални методи за изследване на радикал-улавящата активност.

Освен това Мария Аргирова е използвала и различни теоретични методи – квантово-химични методи, докинг-процедури и изчисляване на молекулни дескриптори, чрез използването на различни параметрични методи.

За оптимизационните процедури е използван трипараметричният хибриден функционал на Becke, Lee, Yang и Parr – B3LYP, а за пресмятане на матрицата на Hesse, както и за оптимизиране на преходни състояния е използван и репараметризираният функционал – M06-2X в неговият неограничен вариант.

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

Дисертацията е изработена в Лабораторията по структурен органичен анализ на ИОХ, в която се провеждат както експериментални, така и чисто теоретични изследвания. И двата подхода са използвани в дисертацията.

### *Експериментална част*

В дисертационния труд е включено получаването на 40 1H-бензимидазол-2-ил хидразони и 4 техни комплекси с Cu(II) и Fe(II). За идентифицирането на тези съединения са използвани ИЧ и Раманова спектроскопия, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР.

Изследвана е *in vitro* антитрихинелозна и антинеопластична активност на синтезираните 1H-бензимидазол-2-ил хидразони, както и антинеопластична активност на металните комплекси. Изследван е *in vitro* и ефекта на бензимидазолите върху полимеризацията на тубулин. Проведено е спектрофотометрично определяне на радикал-улавящи свойства на 1H-бензимидазол-2-ил хидразоните от втората серия и е определено нивото на желязо-индуцирана пероксидация в биологично значими системи.

### *Теоретична част*

Проведени са серия квантово-химични изследвания на структурата на тези съединения с помощта на DFT-функционали и висок орбитален базис.

Проведен е молекулен докинг за изясняване на взаимодействията на лигандите с тубулина. Проведено е теоретично изследване за вероятните механизми на радикал-улавящо действие.

Оценката ми за дисертацията е положителна.

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

Както вече стана дума, Мария Аргирова е включила в дисертационния труд 2 публикации в специализирани международни списания с много висок импакт фактор, което само по себе си е оценка за труда на авторите. В представянето си пред комисията докторантът показва, че владее свободно както терминологията в областта на синтеза и спектроскопските методи за структурен анализ, така и тази в областта на теоретичната химия. Всичко това, както и позицията ѝ на първи автор в едната и втори автор в другата статия, ме убеждават в това, че приносът на докторанта е съществен.

## **7. Автореферат**

Авторефератът е оформен съгласно общоприетите изисквания и отразява точно основните научни приноси на дисертационния труд.

## **8. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати**

Темата на докторантурата е актуална и трябва да бъде продължена със същия ентусиазъм и обхватност, с каквато е работено до сега.

Бих препоръчал на докторанта при теоретични изследвания на реактивност на органични съединения и даже на лекарствено действие да разчита предимно на DFT или на пертурбационни методи, чиято достоверност е значително по-добра от тази на чисто параметричните методи.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд съдържа научни и научноприложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на закона и правилника на ИОХ.

Дисертационният труд показва, че докторант Мария Андреева Аргирова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения в научната специалност „Органична химия“.

Въпреки наличието на незначителни забележки по дисертационния труд и автореферата, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване и постигнатите резултати, и ще гласувам за присъждане на образователната и научна степен “доктор“ на инж. Мария Андреева Аргирова.

01.02.2023 г.

Благоевград

**Изготвил становището:** .....

доц. д-р Живко Асенов Велков