

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Луиза Димова Терзийска,
Институт по минералогия и кристалография „Академик Иван Костов“ – БАН
член на научно жури, назначено със заповед № 115 РД-09-180/27.04.2021 г.

върху дисертационния труд за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ по „Професионално направление „4.4. Науки за Земята“, докторска програма “Минералогия и кристалография“.

Автор: **Руси Иванов Русев**, редовен докторант в Институт по минералогия и кристалография „Академик Иван Костов“ – БАН

Тема на дисертационния труд: **„Синтез, структурна характеристика и антимикробна активност на кватернерни амониеви съединения“.**

Научен ръководител: проф. д-р Борис Л. Шивачев

1. Актуалност на разработвания в дисертационния труд проблем в научно и/или научно-приложно отношение.

Разработеният от докторанта Руси Иванов Русев дисертационен труд е насочен към клас йонни съединения – кватернерни амониеви соли (КАС), които се използват широко като антимикробиални агенти. Тези съединения са известни и използвани отдавна като дезинфектанти, а през последната година и половина изследването им придобива особено актуален характер заради засилената дезинфекция, свързана с пандемичната обстановка. В научно-приложен аспект е актуално да се работи с КАС: те са полезни в области като медицината за изследване на антитуморна и антималярийна активност, прилагат се като противогъбични антимикробни агенти. КАС също се използват в промишлеността като катализатори на междуфазов пренос, реагенти в органичния синтез, те са идеални йонни течности с различно приложение, както и омекотители, катионни повърхностно активни вещества др.

Работата е съвременно изследване, което представя разработен протокол за бърза и лесна методика за синтез на КАС, подкрепен с 29 получени нови съединения, почти всички от които са представени със структурите и свойствата им. Изясняването на механизмите на синтетичния процес, както и характеризирането на новите КАС е актуален научен принос в съответната област. От друга страна представените в дисертационния труд нови КАС могат да бъдат изучавани допълнително в различни научни направления като медицина, биология и такива с промишлено значение.

2. Познава ли кандидатът Руси Иванов Русев състоянието на проблема и оценява ли творчески литературния материал?

Във въведението на дисертацията е направена кратка и ясна структурна характеристика на КАС. Обосновано е посочено защо тези съединения са предпочетени

като перспективни по отношение подобряване на методиката им на получаване и за използването им като антибактериални агенти. Обосновано е представена целта на дисертационния труд, а именно да се синтезира серия КАС чрез прилагане на лесен, възпроизводим и икономически изгоден синтетичен протокол. За постигане на тази цел задачите са изчерпателно и логично формулирани.

Докторантът добре познава състоянието на научната проблематика, по която работи и това добре личи от цитираните литературни източници. В раздел „Литературен обзор“ са разгледани методите за получаване на КАС, където авторът, задълбочено и с разбиране се спира върху особеностите на атомния строеж на амините, прави преход към йонната структура на КАС и така внася яснота за механизмите на синтеза им, което е добра обосновка за научните му решения при изработване на новия протокол за синтез. Литературната справка изчерпателно застъпва и различните приложения на КАС широко използвани в медицината, биологичните изследвания, промишлеността и др.

От направените във въведението насоки за избора на тема и научните решения за осъществяване на предвидената работа, заложили в самата дисертация, личи, че Руси Русев познава добре състоянието и развитието на избраната за дисертационния му труд научна проблематика, както и перспективите за бъдещи изследвания.

3. Избраната методика на изследване може ли да даде отговор на поставените цел и задачи на дисертационния труд?

Изборът на научния проблем и задълбочена литературна справка, обосновават целта на дисертационния труд, за постигането, на която се работи последователно върху 7 задачи. Задачите по синтез и оптимизиране на синтетичния протокол са свързани с методи за идентифициране и характеризирание на получените вещества като прахов рентгенодифракционен и монокристален рентгеноструктурен анализи, ядрено-магнитна резонансна спектроскопия, диференциална сканираща калориметрия. За спектралните характеристики на КАС са използвани УВ/ВИС, инфрачервена (ИЧ-ФТ) и флуоресцентна спектроскопия. В етапа на изследване на антибактериалния ефект на получените КАС срещу два щама Грам – положителни и три щама Грам – отрицателни микроорганизми е използван диск-дифузионен метод на Кирби-Бауер. За определяне на начална и минимална инхибиращи концентрации на активните вещества е използван метода на микроразреждане в бульон – Broth micro dilution (BMD).

Избраните методи са добре описани и подходящо използвани при осъществяването на набелязаните задачи. Извършена е голям обем експериментална работа като са получени нови кристални структури, успешно са разшифровани и представени, оценена е тяхната чистота и са изследвани абсорбционни, флуоресцентни и антибактериални свойства.

4. Аналитична характеристика на представителността и достоверността на материала, върху който се градят приносите на дисертационния труд.

Работата по синтетичния протокол и получаването и характеризирането на новите КАС е представена стегнато и ясно в 7 раздела, които не излизат от традиционния модел, а именно: Въведение, Литературен обзор, Материали и методи, Резултати и дискусия и

Заклучение, Литература, Приложения. Дисертацията се състои от 157 стр., към нея са приложени 52 фигури, 41 схеми, 8 таблици, а в раздел „Литература“ са посочени 255 източника. Материалът е изложен компетентно и обосновано, използван е лаконичен и стегнат език.

Разшифрованите нови структури са с добри фактори за достоверност вградени в програмни пакети, които ползва рентгеноструктурният анализ. Подбраните методи допълват рентгеноструктурните данни, използването на ЯМР е обосновано и необходимо за цялостната характеристика. Резултатите не противоречат на литературните данни и успешно допълват познанията в тази посока. Правилното използване на методите, съпоставянето и интерпретирането на резултатите позволява на предложения дисертационен труд да претендира за представителност и достоверност на данните съдържащи се в него.

5. В какво се заключават научните и/или научно-приложните приноси на дисертационния труд:

Дисертационният труд съдържа изчерпателна научно представена информация, и има пряк теоретичен и приложен принос към съвременните изследвания в областта. В този аспект резултатите от дисертационния труд могат да се представят като:

Изработване на модифицирана методика за синтез на КАС приложима за лесно получаване на ароматни хетероциклични аналози.

По предложената методика са получени са 29, неописани в литературата КАС, производни на 4-пирролидино пиридин, хинолин и 4,4-бипиридин, притежаващи уникален структурен модел: N-хетероцикъл – оксоетил мост – ароматен заместител.

От тези 29 синтезирани КАС са уточнени и решени 25 нови кристални структури. Част от тях са депозиранни в кристалографската база данни – Cambridge Structural Database (CSD).

За пет от синтезираните вещества е установена добра антибактериална активност срещу *Staphylococcus aureus* спрямо комерсиално използвания антибактериален агент – Канамицин. Активните вещества могат да бъдат използвани като прототипи за бъдещи изследвания.

В заключение е направен оригинален опит за определяне на връзката „Структура-антибактериална активност“ на КАС, като е съставена принципна схема във вид на последователност от стъпки, с помощта, на която може да се изготви дизайн на нови антибактериални активни вещества. Този научен подход, който кандидатът умело е вложил като идея за бъдеща работа в края на дисертацията си, илюстрира една от интересните възможности, които интердисциплинарните изследвания предоставят.

За разработване и реализиране на дисертационния труд са необходими интердисциплинарни познания, каквито кандидатът активно е придобил през време на изпълнението на поставените задачи.

6. Личен принос на кандидата.

Резултатите и приносите в дисертацията на Руси Русев като цяло са негов личен труд. От основно значение за усъвършенстване на познанията му в тази област, при планирането на работата и обсъждане на проблемите и резултатите, е ролята на научния му ръководител. Руси Русев усвои значителен обем от знания и практическа работа по време на реализирането на своята дисертация. Той борави свободно с апаратурата в ИМК: рентгено структурен анализ – прахов и монокристален, УВ/ВИС, флуоресцентна и инфрачервена (ИЧ-ФТ) спектроскопия, диференциално термична калориметрия, може да интерпретира съответните данни, както и данни от ЯМР. Кандидатът разви систематични умения в органичния синтез и успешно реализира набелязаните в тази посока задачи, като предложи голям обем от новосинтезирани КАС. Руси Русев направи сериозно литературно проучване по темата, което му помогна да изгради своя концепция за работата, както и логично и мотивирано да представи своя труд.

Имам непосредствени положителни впечатления от докторанта. Кандидатът активно и с постоянство работи по своята дисертация и мога да кажа, че личното му участие и творчески подход са неоспорими.

Докторантът е придобил отлична подготовка в областта на синтеза на КАС, структурните изследвания, характеризирането на антибактериалната активност на различни материали и е в състояние да изпълнява без затруднение задачи от подобен характер. Не на последно място е и фактът, че той получава знанията си в реномирано научно звено с дългогодишен опит.

7. Преценка на публикациите по дисертационния труд: брой и издания.

Докторантът има 3 публикувани научни статии в списания с импакт фактор като две са по темата на дисертацията: Crystals (IF: 2.404, Q2) през 2020 г. и Bulg. Chem. Comm. (SJR 0.137) през 2018 г. В тях докторантът е на първо място, което показва активното му участие в проведените научни изследвания. Руси Русев има участие в 3 научни форума по време на изработване на дисертацията, като част от основните резултати са представени на научен форум: Seventh National Crystallographic Symposium, with International Participation, 2018, „Synthesis and structure solution of novel quaternary ammonium salts of quinoline and 4,4' - bipyridine“.

8. Използване на резултатите от дисертацията в научната практика.

Резултатите от дисертационния труд представляват интерес поне в три области, а именно синтез и структурно характеризиране на КАС, медицинско приложение на КАС и изследване на антибактериални свойства на КАС. Представения дисертационен труд може да бъде от непосредствен интерес в съответните научни среди и в научната практика.

9. Критични бележки и мотивирани препоръки за бъдещо използване на научните и/или научно-приложните приноси.

Дисертационният труд е написан изчерпателно, обосновано и се чете с лекота. Представените таблици, фигури и схеми помагат за лесното усвояване на разискваната

информация. Допуснатите езикови неточности са рядкост и не превишават допустимите за подобен тип изложение.

Нямам съществени забележки и принципи несъгласия с представената дисертация. Представеният материал надхвърля изискванията за дисертация, но това не би могло да бъде забележка. Горещо изказвам препоръка към докторанта да продължи изследванията си в зададената от дисертационния труд посока, което не пречи да се развият следващи тематика и научни търсения.

10. Авторефератът правилно ли отразява основните положения и научните приноси на дисертационния труд?

Авторефератът отразява обективно и адекватно структурата и вложения в дисертацията смисъл. Целите, задачите и изводите съответстват без пропуски на тези формулирани в основната работа.

Заклучение:

Представеният дисертационен труд е актуален, с несъмнен научен принос в избраната област и е с повече от достатъчен обем от изследвания. Избраната област е перспективна и е от интерес за научните среди. Докторантът е придобил набор знания и умения и може да работи в съответната област. Дисертацията напълно отговаря на изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в Института по минералогия и кристалография „Акад. Иван Костов” – БАН, както и удовлетворява всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на БАН.

Убедено давам своята **положителна** оценка и препоръчвам на **уважаемото жури** да гласува за присъждане на образователната и научна степен „**доктор**” на **Руси Иванов Русев**.

Дата

14.06.2021г.

Рецензент:

Заличено съгласно
чл. 2 от ЗЗЛД

/подпис/