

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Луиза Димова Терзийска,
Институт по минералогия и кристалография „Академик Иван Костов“ – БАН
член на научно жури, назначено със заповед 37 РД-09/20.01.2017 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 на дисертационния труд: **Венцислав Милчов Дюлгеров**, редовен докторант в Институт по минералогия и кристалография „Академик Иван Костов“ – БАН

Тема на дисертационния труд: „Синтез, структура и биологична активност на съкристали на орга̀но–борни киселини с активни фармацевтични вещества“.

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

Разработеният от докторанта Венцислав Милчов Дюлгеров дисертационен труд е насочен към получаването на съкристали. Използваните изходни продукти са фармацевтични лекарствени вещества и органични борни киселини. На първо място актуалността на избраната тема е свързана с получаването на нови многокомпонентни вещества и предоставянето на структурни и кристалохимични, данни резултат от прилагането на монокристален рентгеноструктурен метод. В настоящата дисертация са получени (кристализирани) и структурно разшифровани 10 нови вещества.

При синтезирането на съкристалите е използван т. нар. „предварителен дизайн“ - дял от дял от кристалното инженерство. Кристалното инженерство се развива интензивно, особено през последното десетилетие, като покрива различни изследователски области (фармация, медицина, биология, химия и др.) при което се цели получаването и разработването на нови материали с предварително зададени свойства и от които се очаква да изпълняват определени функции (транспортна, свързваща и т. н.). Затова всяка експериментална информация, свързана с получаването или не получаването на съкристали от определени вещества в конкретно зададени условия има актуално значение в съответните изследователски среди. В дисертацията на Венцислав са представени подробно 54 експеримента за планирана съкристализация между орга̀но–борни киселини и лекарствени вещества и резултатите от тях.

Предимство в изследванията предоставени от докторанта е, че използваните материали са лекарства, които при съкристализирането си с органични борни киселини, могат да придобият нови свойства потенциално интересни за фармацията.

2. Познава ли кандидатът Венцислав Дюлгеров състоянието на проблема и оценява ли творчески литературния материал?

От направените във въведението кратки и ясни насоки по отношение на избора на тема личи, че Венцислав Дюлгеров познава добре състоянието и развитието на избраната за дисертационния му труд научна проблематика, както и перспективите за бъдещи изследвания. Акцентът в работата, както докторанта посочва, е свързан с възможността за предоставяне на конкретната и обективна информация за кристалната структура и молекулния строеж на новополучени, съединения чрез рентгеноструктурен анализ и установяване на връзката между структура и свойства. Разгледани са подробно активните фармацевтични съставки (АФС, или още Active Pharmaceutical Ingredient - API), както и възможностите новополучените от тях съкристали да променят физико-химичните и фармакологични им свойства. Приложен е и статистически анализ на честотата на срещане на повтарящите се мотиви на водородни връзки и взаимодействия при фенил борната киселина като е използван обем от 271 структури от базата данни CSD. На фона на доброто представяне на избраната тема изпъква и задълбоченото познаване на основния използван метод - рентгеноструктурен анализ, също и на природата на водородната връзка, която е в основата на получаването на съкристали с използване на възможностите на кристалното инженерство.

Докторантът добре познава състоянието на научната проблематика, по която работи и това много добре личи от цитираните 126 литературни източника. Подходът по отношение избора на моделите за съкрисIALIZация е творчески, както и с използването на статистически данни за по-вероятните полета на съкрисIALIZация.

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

Изборът на научния проблем, по който ще се работи и задълбочена литературна справка, където е необходимо в изложението на дисертацията е подкрепен с ясно формулирана цел, а именно: получаване, структурно охарактеризиране и изследване на цитотоксичност (биологична активност) на съкристали на известни лекарствени препарати с органични борни киселини. За постигане на тази цел се работи по три задачи:

- Предварителен дизайн за съкристали между АФС и органо-борни киселини.
- Получаване (израстване) на съкристали и и разшифровка на структурите на съкристалите.
- Определяне на биологичната активност (цитотоксичност) на получените съкристалите на лекарствени субстанции с органо-борни киселини.

По първата задача се използва подход, стъпващ на концепцията за повторемост и възпроизводимост на слаби водородни връзки и π взаимодействия като дял от кристалното инженерство. Статистическият анализ също е подходящо средство за прогнозиране на условия за съкрисIALIZация. В резултат на това са получени 10 нови структури, както 5 от тях са на съкристали, 3 са полиморфни модификации, и 2 са метал-органични мрежи. Рентгеноструктурният анализ е основният метод при изпълнението на втората задача, като са използвани и допълнителни като ИЧ, ДТА за физикохимична характеристика. Така гореспоменатите нови структури успешно са разшифровани и описани. Характеристика на

биологичната активност е направена за 4 от новите структури с МТТ (тиазолил блу). Експериментите в настоящата дисертация са проведени с човешка остеосаркомна линия MG63. Методът включва оценка на митохондриалната дехидрогеназна активност (критерий за преживяемост на клетките) и е широко използван за проучване цитотоксичния ефект на различни видове агенти върху клетъчни линии. За два от изследваните съкристали се наблюдава цитотоксичен ефект върху изследваните клетки и за два не се наблюдава.

Избраните методи са добре описани и подходящо използвани при осъществяването на набелязаните задачи.

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

Получените 10 нови структури са разшифровани с добри фактори за достоверност вградени в програмни пакети, които ползва рентгеноструктурния анализ. Резултатите от допълнителните методи (ИЧ, ДТА) се допълват с кристалоструктурните данни. Пет от представените кристални структури са депозиранни в CSD база данни което показва че те надхвърлят общоприетите критерии за достоверност. Също така, резултатите не противоречат на литературните данни и успешно допълват познанията в тази посока. Изследването на биологичната активност с МТТ е съвременен и успешно използван метод за определяне на степента, до която даден агент притежава специфична или неспецифична биологична активност (преживяемост или не) върху определени типове клетъчни линии т. е. така наречената цитотоксичност.

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:

Представените нови структури на съкристали са резултат от прилагането на т. нар. „предварителен дизайн“ - дял от кристалното инженерство. В този аспект начините на получаването им имат пряк теоретичен принос към съвременните изследвания в областта.

От осъществените схеми за кристален растеж (над 50) са получени и подходящо охарактеризирани 10 нови структури, като:

- 5 от тях са на съкристали лекарствени вещества и орвано-борни киселини. (фенил борат и теофилин; 4-хлорофенил борат и теофилин; фенил борат и кофеин; 4-хлорофенил борат и нитрофура; 4-карбоксифенил борат и аминоксифилин)),
- 3 са полиморфни модификации (една на теофилин и две на 3-ацетамидофенилборна киселина)
- 2 са метало-органични мрежи.
- Структура на теофилин и диформаид показва възможна реакция на N-формилиране.

- Резултатите от *in vitro* биологичните изследвания върху MG63 клетки на съкристалите показват подобряване на свойствата на лекарствените вещества: необходима концентрация, цитотоксичен ефект и разтворимост в сравнение с чистите модификации.
- Допускането за възможната употреба на R-B(OH)₂ за формиране на нови лекарствени вещества се потвърждава.

Предоставените в дисертационния труд данни са научен принос в областта на кристализацията и разшифроването на нови съединения. Работата има потенциален принос и е с приложен аспект по отношение на фармакологията тъй като получените съкристали са с потенциал за подобрене на изследваните лекарствени вещества.

6. До каква степен дисертационният труд и приносите са лично дело на кандидата?

Резултатите и приносите в дисертацията на Венцислав Дюлгеров 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. Венцислав Дюлгеров усвои значителен обем от знания и практическа работа по време на реализирането на дисертацията му. Той работи свободно с бази данни (органични и неорганични), осъществява дизайн и компетентно планира условия за кристализация, като от голяма полза са познанията му в областта на фармацията. Той успешно се научи да използва монокристалния рентгеноструктурен анализ. Добре се справя с използването на ИЧ, ДТА и рентгенова прахова дифракция, както и с изследвания свързани с биологична активност.

Имам лични положителни впечатления от докторанта. Той активно и с постоянство работи по своята дисертация. Венцислав Дюлгеров има участие и в допълнителни изследователски задачи на института, които не са пряко свързани с дисертацията му. Една от новите структури която е публикувана – Метал-органична мрежа – е резултат от такъв тип работа.

Считам, че докторантът е придобил отлична подготовка в областта на структурните изследвания 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, характер на изданията, в които са отпечатани, цитирания.

Докторантът има 3 публикувани научни статии (в списания с импакт фактор) по време на изготвяне на дисертацията: две по темата на дисертацията и една за нова метал-органична мрежа. В две от представените статии, Венцислав е на първо място, което показва активното му участие в проведените научни изследвания. Забелязани са 2 цитата в международни списания. Представени са 3 постерни 1 устен доклад на национални и международни научни мероприятия. Тези резултати показват един много добър принос на докторанта по отношение на избраната и разработена от него тема.

8. Резултатите от дисертационния труд използвани ли са вече в научната практика, има ли постигнат пряк икономически или друг ефект?

Резултатите от дисертационния труд представляват интерес поне в три области, а именно синтез и структурно характеризиране на нови вещества (съкрисали) базирани на слаби връзки, предварителен дизайн (кристалното инженерство) и фармакологични изследвания на получените нови вещества с цел установяване на ефекта от свойствата им върху клетъчни култури. Забелязаните цитати са в списания с импакт фактор, което показва че представените данни са актуални интересни.

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

Дисертационният труд е написан стегнато и се чете с лекота. Представените таблици и фигури помагат за лесното усвояване на разкисваната информация. Налице са известен брой печатни грешки и граматични неточности, но те не превишават допустимите за подобен тип изложение (но се набиват на очи).

Нямам съществени забележки и принципни несъгласия с представената дисертация. Изказвам няколко препоръки:

1. Структурата на дисертацията не е от класически тип като изпква липсата на раздел „Литературна справка“ (или аналогичен). Вместо това справката върви паралелно с представянето на данните предимно в раздел „Материали и методи“ .

Присъствието на този раздел улеснява усвояването на представения материал, тъй като съдържа полезни коментари от страна на автора, както и определена хронология на развитието на изследвания проблем, което дава ясна представа за мястото в научен аспект на представените нови изследвания.

2. В работата има голям потенциал за бъдещи фармакологични изследвания, защото се докладват „модифицирани“ лекарствени вещества (нови съкрисали), повечето от които доста употребявани, но с промяна в някои от свойствата. Би могло да се дадат по-ясни насоки за това кое е интересно за фармакологията.

3. Редно е при наименованията паралелно с тривиалните да се споменават и тези по международно установените правила (IUPAC), което не навсякъде е спазено.

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. Представянето на таблица №1 „Обобщение на кристалографските резултатите от проведените опити“ която е гръбнакът на неговия експериментален труд и е добър ориентир за читателя по отношение на структурата най-вече на дискуссионната част. Положително впечатление прави и резюмето на английски език.

11. Имам и следните въпроси към Венцислав Дюлгеров:

11.1. На каква база е направен изборът на използваните разтворители? До колко изборът на разтворител може да повлияе върху получаването на съкристали?

11.2. В част от молекулите на получените съкристали присъства халогенен атом. Проучено ли е влиянието на електроотрицателния халогенен елемент?

11.3 Докладвани са полиморфни модификации. Докато при 3-ацетамидофенил борна киселина е направено детайлно изследване, защо липсва такава при Теофилин?

Заклучение:

Представеният дисертационен труд е актуален, с несъмнен научен принос в избраната област и е с достатъчен обем от изследвания. Направлението, което е избрано е модерно, перспективно 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.

Убедено давам своята **положителна** оценка и препоръчвам на **уважаемото жури** да гласува за присъждане на образователната и научна степен „**доктор**” на **Венцислав Милчов Дюлгеров**.

Дата

Рецензент:

/подпис/