

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Георги Грънчаров,

– член на научно жури в конкурс за заемане на академична длъжност “доцент”, по професионално направление **4.2. Химически науки (полимери и полимерни материали)**.

Настоящото становище е изготвено на основание на Заповед на Директора на ИП-БАН № РД-09-28 от 21.02.2023 г. и решение на заседанието на научното жури от 02.03.2023 г. То е съобразено с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за неговото приложение (ППЗРАСРБ), Правилника на БАН и Правилника на ИП-БАН по ЗРАСРБ.

Конкурсът за заемане на академичната длъжност доцент по професионално направление 4.2. Химически науки (Полимери и полимерни материали) е обявен за нуждите на научно направление „Полимери за алтернативна енергия и защита на околната среда“ при Института по полимери на БАН в ДВ, бр. 102 от 23.12.2022 год. Единствен кандидат по конкурса е д-р Ивелина Цанкова Цачева, главен асистент в същото Направление.

1. Оценка на кандидата по научно-изследователската дейност-

1.1. Анализ на представените материали-

Д-р Ивелина Цачева участва в настоящия конкурс с 19 научни публикации и глава от книга, като 6 от научните трудове са изработени и представени през последните 5 години. Видно е, че 5 от представените публикации участват в показател В.4: Хабилитационен труд, а останалите 14 публикации и главата от книга са включени в показателя Г.7: Допълнителни публикации извън хабилитационния труд. В три от статиите в показател В.4, гл. ас. д-р Ивелина Цачева е на първите места от съавтори като позицията, която заема в колектива представил научния труд, показва и нейната активност и ангажираност към работата. Три от публикациите при този показател попадат в най-престижния квантил- Q1, което несъмнено отразява и качествата на тези работи. Точките които и носи този показател са 107 при необходими 100 т. При другия показател Г.7, три от публикациите спадат към квантил Q1, една към квантил Q2, а другите научни трудове към квантили Q3 и Q4. В много от публикациите тя е на първите места от съавтори в зависимост от колектива. Точките, които и носи този показател са 245 при необходими

220 т. Всички представени работи са на актуални теми и на високо научно ниво, което е отразено и в тяхната цитируемост. Гл. ас. д-р Ивелина Цачева е показала 192 цитата, които и носят 384 точки (по 2 точки на цитат). Минималните изисквания за заемането на длъжността доцент- 30 цитата (60 т.) са покрити многократно. Така предложените наукометрични материали отоговарят напълно на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника към него, Правилника на БАН и на ИП-БАН по ЗРАСРБ, и позволяват кандидатът да участва в конкурса.

1.2. Основни научни приноси- хабилтационен труд (показател В.4)-

А). Синтез и охарактеризиране на нискомолекулни аминоксифонати с потенциална антитуморна активност (публикации № 1 и 2).

Получена и охарактеризирана е нова биологично активна шифова база, 9-антрилиден-фурфуриламин, както и три нови диестера на α -аминоксифоновата киселина, носещи антраценова част- [N-метил(диметоксифосфонил)-1-(9-антрил)]-p-толуидин, [N-метил(диетоксифосфонил)-1-(9-антрил)]-p-толуидин и [N-метил(диетоксифосфонил)-1-(9-антрил)]фурфуриламин. Използване е реакцията на Кабачник-Филц в и без присъствието на катализатор CdI_2 . Получените по този начин нови съединения са доказани ЯМР и ИЧ спектроскопия, елементен анализ и тънкослойна хроматография.

Като алтернатива на класическия метод за получаване, е разработен и микровълновия синтез на аминоксифонати като за пръв път по този начин е получен [N-метил(диметоксифосфонил)-1-(9-антрил)]фурфуриламин. Установено е, че методът има редица предимства като по-кратко реакционно време, по-меки условия на реакцията и получаване на по-високи добиви.

Изследвана е *in vitro* антитуморната активност на новосинтезираните аминоксифонати върху панел от 7 човешки епителни ракови клетъчни линии. Два от новополучените продукта показват оптимална антипролиферативна активност към човешки туморни клетки при карцином на дебелото черво, злокачествени тумори на гърдата, пикочните пътища и пикочния мехур. Установено е от *in vitro* и *in vivo* тестовете за безопасност, че получените съединения са с по-ниска токсичност за здравите клетки в сравнение с други добре познати противоракови и цитотоксични средства.

Б). Синтез и охарактеризиране на поли(оксиетилен аминоксфонат)и като нови биологично активни носители на лекарства (публикации № 3, 4 и 5).

Синтезирани и охарактеризирани са нов клас биоразградими полимерни носители, за които е установено, че действат като пролекарства на основата аминоксфонатите. Те се състоят от ПЕГ единици (ПЕГ-200 или ПЕГ-600), както и аминоксфонатни фрагменти свързани с двете шифови бази- N-(4-диметиламинобензилиден)-p-толуидин и N-фурфурилиден-p-толуидин. Доказана е структурата на получените нови поли(оксиетилен аминоксфонати) чрез ИЧ и ЯМР (^1H , ^{13}C и ^{31}P) спектроскопия.

Допълнително са оптимизирани реакционните условия при получаване поли(оксиетилен аминоксфонати), като са варирани съотношенията на изходните реагентите, в присъствието или отсъствието на каталитични количества от CdI_2 . Получени са и поли[оксиетилен(аминоксфонат-съ-Н-фосфонати)] с по-голямо съдържание на хидрофилни Н-фосфонатни единици от това на аминоксфонатните единици, което ги прави водоразтворими и подходящи като носители на биологично активни вещества.

Отново е приложен микровълновият синтез като доказал се метод при получаването на нискомолекулни аминоксфонати, така и при синтеза на поли[оксиетилен(аминоксфонат-съ-Н-фосфонати)]. Установено е от $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектърът, че при използването на микровълново нагриване, реакцията протича за по-кратко време и съдържанието на аминоксфонатни единици в крайните продукти е 81 мол %, докато при конвенционално нагриване реакцията е по-дълга и съдържанието на аминоксфонатни единици е 54 мол %.

Установено е при цитотоксичните тестове срещу панел от 4 човешки туморни клетъчни линии, че поли(аминоксфоната) с включен в структурата си поли(оксиетилен Н-фосфонат) на основата на ПЕГ-600 и 2-фурил-p-толуидинен фрагмент има структурни предпоставки, водещи до по-голяма антитуморна активност спрямо аналозите с другите изследвани шифови бази- N-(4-диметиламинобензилиден)-p-толуидин и N,N-диметил-N'-фурфурилиден-1,3-диаминопропан. Цитотоксичността на получените поли(аминоксфонати) е подобна или сравнима с тази на референтното лекарство цисплатина.

1.3. *Научни приноси извън хабилитационния труд (показател Г.7)-*

От приложените литературни източници се открояват още три допълнителни тематики, които са обобщени в приносите извън хабилитационния труд, а главата от книга показва разнообразието от наноматериали на основата на фосфорсъдържащи полимери. Част от изследванията са тематично свързани с публикациите отнесени към група В.4. и могат да бъдат отнесени условно към следните направления:

А). Разработване на експериментални синтетични методи за получаване на ниско молекулни аминоксифонати. Изследване на структурата и биологичната им активност (публикации № 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13).

Тук внимание привличат антрацен и фурансъдържащите аминоксифонати, които са проектирани като нови противотуморни терапевтични средства. Синтезирани са нови диестери на α -аминоксифонова киселина- N,N-диметил-[N'-метил(диетоксифосфонил)-(2-фурил)]-1,3-диаминопропан, p-[N-метил(диетоксифосфонил)-(2-фурил)толуидин и p-[N-метил(диетоксифосфонил)-(4-диметиламино фенил)] толуидин в или без присъствието на катализатори. Новополучените съединения имат умерена генотоксична и *in vivo* антипролиферативна активност като са подходящи кандидати при разработване на лекарства за лечение на хепатоцелуларен карцином.

Получени са нови антрацен-съдържащи бис-аминоксифонати- 4,4'-бис[N-метил(диетоксифосфонил)-1-(9-антрил)]диамино-дифенилметан, бис[N-метил(диетоксифосфонил)-1-(9-антрил)]бензидин и 1,3-бис[N-етил(диетоксифосфонил)-1-(9-антрил)]диаминобензен. *In vitro* антигуморната активност дава основание да се смята, че първите два бис-аминоксифоната могат да бъдат мощни цитотоксични агенти спрямо клетъчната линия на карцином на дебелото черво HT-29, в сравнение с ефекта на контролната проба доксорубин. Изследванията *in vivo* показват, че те също имат умерено кластогенни и антипролиферативни ефекти.

Б). Дизайн на нови полимерни носители на лекарства с подобрени свойства и изследване на биологичната им активност (публикации № 14, 15 и 16).

Интерес тук представлява сравнението на радиационния протектор WR 2721 (цистеаминов аналог) и комплекса му с полифосфоестер, към който е свързан с йонни връзки. Доказано е, че полимерният комплекс има значително по-добър антирадиационен ефект от изходното радиопротекторно съединение.

Изследвани са *in vitro* за антитуморна активност срещу група от 6 човешки епителни ракови клетъчни линии, за цитотоксичност към миши фибробластни клетки и *in vivo* за кластогенност и антипролиферативни ефекти по-рано получените поли(оксиетилен аминоксиди) с шифови бази от N,N-диметил-N'-фурфурилен-1,3-диаминопропан и N-(4-диметиламинобензилиден)-p-толуидин. Синтезираните полимери показват по-ниска цитотоксичност, както *in vivo*, така и *in vitro*, давайки и по-ниска кластогенност *in vivo* от съответните нискомолекулни аминоксиди.

Анализите за *in vitro* антитуморна активност върху клетъчни култури на двата полиамидоестера състоящи се от антрацен-съдържащ аминоксид включен в поли[оксиетилен (аминоксид-съ-Н-амид)] на основата на ПЕГ-200 и ПЕГ-600 показват, че получените полиамидоестери при физиологични условия действат като пролекарства.

В). Модифициране на мезопорести наночастици с полимерни комплекси като носители за контролирано освобождаване на лекарства (публикации № 17, 18 и 19).

Повърхностно модифицирани с полиелектролитен комплекс са силициеви мезопорести наночастици предварително натоварени с лекарствените вещества кверцетин или куркумин. Полиелектролитният комплекс се нанася върху мезопорестите частици чрез последователно отлагане (layer-by-layer) на к-карагенан/хитозан/к-карагенан слоеве. От направените изследвания е установено, че освобождаването на капсулирания кверцетин или съответно куркумин от мезопорестите наночастици може допълнително да се контролира от нанесения повърхностно полиелектролитен комплекс.

2.Мнения, препоръки и бележки (по преценка)-

Авторът се е постарал да представи обстойно основните си научни приноси, както в хабилитационния си труд така и извън него. Освен представените публикации, прави впечатление участието му в многобройни научни проекти и на научни форуми. Нямам съществени забележки, а по-скоро препоръка към кандидата за по-голяма самостоятелност при изработването на по-нататъшните научните трудове и проекти. Това още повече ще открий приносите му относно безспорната актуалност на провежданите изследвания и тяхната научна значимост.

3. Заключение-

Активната научно-изследователска дейност, определя гл. ас. д-р Ивелина Цачева като амбициозен учен в областта на фосфорсъдържащите мономерни и полимерни, на биорагадимите носители на лекарствени вещества и на модифицираните мезопорести наночастици с привкус към решаването на реални и актуални научни проблеми – създаването на нови лекарствени вещества, на нови биоразградими полимери, и на нови носители на лекарства за насочено доставяне за фармацията и медицината. Кандидатът напълно отговаря на изискванията на закона и на препоръчителните минимални изисквания на Правилника за неговото приложение за заемане на длъжността „Доцент“, както и на критериите на правилниците на БАН и Института по полимери към БАН. Представените материали от кандидата и направената от мен оценка, ми дават основание с увереност да препоръчам на Уважаемото жури да присъди на **главен асистент д-р Ивелина Цачева** академичната длъжност „ДОЦЕНТ“ по професионално направление **4.2 Химически науки (полимери и полимерни материали)**.

Дата: 20.04.2023 г.

ИЗГОТВИЛ СТАНОВИЩЕТО:

/доц. д-р. Георги Грънчаров/