

## РЕЦЕНЗИЯ

от

Добромир Димитров Енчев, доктор, професор, Шуменски университет “Епископ Константин Преславски”,  
член на научно жури в конкурс за заемане на академична длъжност “доцент” по професионално направление 4.2. химически науки (полимери и полимерни материали)

Настоящата рецензия е изготвена на основание на Заповед на Директора на ИП-БАН № РД-09-28 от 21.02.2023г. и решение на заседанието на научното жури от 02.03.2023г. Тя е съобразена 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.

### Представяне на кандидата

Според приложената информация, ИВЕЛИНА ЦАНКОВА ЦАЧЕВА е придобила образователната и научна степен “доктор” през 2008г. Тема на дисертацията: „Полимерни лъчезащитни комплекси: дизайн, охарактеризиране и ефективност“

ИВЕЛИНА ЦАНКОВА ЦАЧЕВА е работила като:

- Учител по микробиология в Професионална гимназия по химични технологии и биотехнологии „Мария Кюри”, Разград,
- Докторант в Институт по полимери, БАН-София,
- Биотехнолог в Институт по инженерна химия, БАН-София,
- Главен асистент в Институт по полимери, БАН-София.

Общият и трудов стаж като експерт до момента е 19 г.

### Оценка на кандидатите по научно-изследователската дейност

Общият брой научни публикации на кандидата са 28 и 1 глава от книга. За участие в конкурса са представени 19 научни публикации в специализирани списания с импакт фактор и 1 глава от книга.

Научните публикации се разпределят както следва:

1. Квартил Q1 - 6,
2. Квартил Q2 – 2,
3. Квартил Q3 - 5,
4. Квартил Q4 – 6,
5. Глава от книга, издадена от Elsevier.

Включените към показател В.4: 5 научни публикации са в издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Web of Science и Scopus), даващи сумарно 107 точки.

Научните публикации са включени към показател Г дават сумарно 245 точки. Публикациите, включени в показател Г.7, са 14 даващи сумарно 230 точки и към показател Г.8, 1 глава от книга даваща 15 точки.

Общият брой на забелязани цитати (без автоцитати за всички автори) на кандидата към момента е 192. За участие в конкурса към показател Д.11 са представени 192 цитата даващи сумарно 384 точки. Общият брой точки, които се получават по показателите от А до Д съгласно представените в конкурса материали, са 786 точки при минимално изисквани 430 т.

Доктор ЦАЧЕВА е участник в 12 проекта.

Специализирала е в:

2012- в Институт по медицинска радиобиология, Университетска болница Есен, Германия

2011- в Институт по медицинска радиобиология, Университетска болница Есен, Германия

2009- в Институт по медицинска радиобиология, Университетска болница Есен, Германия

2009- в учебен център Milestone Learning Center за микровълнов синтез, Сорисоле, Италия

2006- в лаборатория по Биотехнологии към катедра Фармация в Университет Лудвиг

Максимилиан, Мюнхен, Германия.

Има участие в 19 научни конференции.

Получила е и 2 награди, а именно:

2011 - ДААД Стипендия за университетски преподаватели и учени

2010-2011 Световна федерация на учените (WFS) National Scholarship, Planetary Emergency – “Medicine & Biotechnology

От 2011 – 2012 е била член на Световната организация за радиационни изследвания, SIT Member in Radiation Research Society

Тази информация представя доктор ИВЕЛИНА ЦАНКОВА ЦАЧЕВА като напълно изграден учен.

**Приносите на кандидата са свързани главно с усъвършенстване на синтетичните подходи за получаване на нови антрацен и фуран-съдържащи аминоксидни фосфонати, поли(аминоксидни фосфонати), както и доказване структурата на новите съединения.**

Целта, на проведените научни изследвания, е да се създадат нови биоразградими фосфоестерни полимер-лекарствени конюгати със собствена биологична активност, представляващи интерес за фармацевтичната индустрия.

**Синтез и охарактеризиране на ниско молекулни аминоксидни фосфонати с потенциална антитуморна активност (публикации 1 и 2).**

Научните приноси към това направление са свързани с развитие на експерименталните синтетични подходи, насочени към разработване на стратегии за синтез на нови биологично активни аминоксидни фосфонати.

Разработен е ефективен синтетичен метод за получаване на нова биологично активна шифова база, 9-антрилиден-фурфуриламид и три нови диестера на  $\alpha$ -аминоксиднофосфоновата киселина, носещи антраценова част. Прилагайки реакцията на Кабачник-Филдс (Kabachnik-Fields) са синтезирани  $\alpha$ -аминоксидни фосфонати в присъствието на катализатор (CdI<sub>2</sub>), както и без катализатор. Структурата на получените нови съединения е доказана чрез елементарен анализ, тънкослойна хроматография, ИЧ и ЯМР спектроскопия.(публикация 1)

В търсене на ефективни синтетични процедури за получаване на тези ценни биологично активни съединения е приложен микровълнов синтез като алтернатива на класическия метод. Така за

първи път са получени шифовата база 9-антрилиден-фурфуриламин и производния ѝ аминоксифосфонат N-метил(диметоксифосфонил)-1-(9-антрил)]фурфуриламин.

Установено е, че микровълновият синтез има редица предимства, тъй като тези синтетични процедури протичат за кратко реакционно време, при меки условия и висок добив. **(публикация 2)**

Изследвана е *in vitro* антитуморната активност на новосинтезираните аминоксифосфонати върху панел от седем човешки епителни ракови клетъчни линии. Две от съединенията, съчетаващи в техните молекули антраценов остатък и фуранов пръстен, са показали оптимална антипролиферативна активност към човешки туморни клетки на карцином на дебелото черво, злокачествени тумори на гърдата, пикочните пътища и пикочен мехур. Установено е от тестовете за безопасност *in vitro* и *in vivo*, че получените съединения имат по-ниска токсичност за здравите клетки в сравнение с добре познатите противоракови и цитотоксични средства. **Флуоресцентните свойства** на антраценовия пръстен, допълнително позволяват адекватно и прецизно изследване на клетъчното усвояване и вътреклетъчното разпределение на новите съединения в туморните и здравите клетки. **(публикация 1 и 2)**

**Синтез и охарактеризиране на поли(оксиетилен аминоксифосфонат)и като нови биологично активни носители на лекарства. (публикации 3, 4 и 5)**

Научните приноси към това направление са свързани с разработване на устойчиви експериментални синтетични процедури за получаване на нов тип полимерни носители с подобрени свойства чрез присъединяване на аминоксифосфонатни единици към биоразградимите полимерни носители, каквито са полифосфоестерите.

Ново синтезираните поли(аминоксифосфонат)и се състоят от аминоксифосфонатни (биологично активни) и нетоксични поли(етиленгликол)ни (ПЕГ) структурни компоненти и са интересни като полимери с потенциална собствена биологична активност. Те имат координационни центрове в техните повтарящи се единици и могат да се използват като биоразградими полимерни носители за имобилизиране на биологично активни вещества.

Установени са оптималните условия за протичане на полимер аналогичната реакция при присъединяване на азометиновата връзка към Р-Н групите от полимера. За първи път са синтезирани и охарактеризирани нов клас биоразградими полимерни носители, а биологичните изследвания показаха, че те действат като пролекарства на аминоксифосфонатите. Структурата на получените поли(аминоксифосфонати) е доказана чрез ИЧ и ЯМР (1H, 13C и 31P) спектроскопия. **(публикация 3)**

Усъвършенствани са синтетичните подходи за получаване нови биологично активни носители съдържащи антраценова част и фуранов пръстен като са оптимизирани реакционните условия чрез вариране на различни съотношения на изходните реагентите, в присъствието на каталитично количество CdI<sub>2</sub> или без катализатор. Получените нови поли[оксиетилен(аминоксифосфонат-съ-Н-фосфонати)] са със съдържание на хидрофилните Н-фосфонатни единици по-голямо от аминоксифосфонатните единици, което ги прави водоразтворими и подходящи като носители на биологично активни вещества. **(публикация 4)**

Разработени са два подхода за получаване на тези полимерни носители, а именно чрез конвенционално и чрез микровълново нагряване. Установено е, че при използване на микровълново нагряване, реакцията протича за по-кратко време като съдържанието на аминоксифосфонатни единици в крайните продуктите, при конвенционално нагряване е 54 молни %, а при микровълново нагряване е 81 молни %, изчислено от 31P{1H} ЯМР спектралните данни. Структурата на получените полимерни носители е потвърдена от ИЧ и ЯМР (1H, 13C, и 31P) спектроскопия. **(публикация 5)**

Установената цитотоксичност на получените поли(аминофосфонати) е подобна или сравнима с тази на контролата и могат да се изследват като кандидати за нов клас цитотоксични съединения. (публикация 3)

Резултатите от проведените изследвания за *in vitro* антитуморната активност върху панел от седем клетъчни линии на човешки епителен карцином показват, че и двата тествани съполимера принадлежат към нискотоксичната група ДНК интеркалатори и са обещаващи за разработване на активни антинеопластични средства за химиотерапия на злокачествени заболявания на гърдата и черния дроб. (публикация 4)

**Основните научни приноси на кандидата в проведените изследвания за разработване на нови полимерни носители на лекарства със собствена биологична активност могат да се обобщят както следва:**

- Синтезирана и охарактеризирана е нова биологично активна шифова база съдържаща антраценова част и фуранов пръстен, 9-антрилиден-фурфуриламин.

-Разработена е синтетична стратегия и са получени три нови диестери на  $\alpha$ -аминофосфонова киселина, носещи антраценова част

- Предложена е ефективна синтетична процедура и е получен нов клас биоразградими полимерни носители състоящи се от аминофосфонатни и поли(етиленгликол)ни единици.

-За първи път са синтезирани и охарактеризирани четири нови поли(оксиетилен аминофосфонати) на базата на N-(4-диметиламинобензилиден)-*p*-толуидин или N-фурфурилиден-*p*-толуидин и два нови поли[оксиетилен(аминофосфонат-съ-N-фосфонати)].

- Установени са оптималните условия за синтез на биологично активни съединения като е предложена и ефективна синтетична процедура чрез микровълново нагряване.

- Новите ниско- и високо молекулни аминофосфонати притежават *in vitro* антитуморната активност срещу всички тествани ракови клетъчни линии, което дава основание да се разглеждат като нов клас цитотоксични агенти.

Получените резултати подчертават важноста на едновременното присъствие на три фармакофорни фрагмента( антраценова част, фуранов пръстен и аминофосфонатна група)в една и съща молекула което е важна предпоставка за по-висока антитуморна активност.

Част от публикациите отнесени към група Г.7. са тематично свързани с публикациите отнесени към група В.4.

**Разработване на експериментални синтетични методи за получаване на ниско молекулни аминофосфонати. Изследване на структурата и биологичната им активност. (публикации 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13)**

Разработена е синтетична стратегия за получаване на нови диестери на  $\alpha$ -аминофосфонова 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. Изследвани са условията за протичане на реакциите на присъединяване на диметил или диетил фосфит към съответната шифова база. Реакцията е изследвана в присъствие на катализатори (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ONa или CdI<sub>2</sub>) и без катализатор. Установено е,

че CdI<sub>2</sub> е сравнително по-ефективен катализатор за получаване на тези аминоксидни фосфонати. Структурата на новополучените съединения е доказана, чрез елементарен анализ, ИЧ и ЯМР спектроскопия. (публикации 6, 7, 10 и 13).

Новополучените съединения имат умерена генотоксична и *in vivo* антипролиферативна активност и са подходящи кандидати при разработване на нови противоракови лекарства за лечение на хепатоцелуларен карцином. (публикация 7)

В търсене на нови съединения с потенциална противотуморна активност е изследвана възможността за получаване на нови антрацен-съдържащи бисаминофосфонати. Направените биологични изследвания на *in vitro* антитуморна активност показват, че първите два бисаминофосфонати 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 антрацен-съдържащите съединения имат умерено кластогенни и антипролиферативни ефекти. (публикации 11 и 12).

**Научните приноси на кандидата към това направление са:**

- Разработена е синтетична методология за получаване на нови антрацен и фуран-съдържащи аминоксидни фосфонати.

- Разработен е синтетичен метод за получаване на нови антрацен-съдържащи бисаминофосфонати като потенциални цитотоксични агенти.

**Дизайн на нови полимерни носители на лекарства с подобрени свойства и изследване на биологичната им активност. (публикации 14, 15 и 16)**

Синтезиран е полимерен комплекс на радиопротектора WR 2721 – цистеаминов аналог и полифосфоестер чрез йонни връзки, а радиозащитната ефикасност на получения комплекс е изследвана върху лабораторни животни, облъчени с гама лъчи. Направена е оценка на радиозащитните фактори за радиопротектора WR 2721 и на полимерния комплекс. Установено е, че полимерният комплекс има значително по-добър радиационен ефект от изходното съединение. (публикация 14)

Получени са поли(оксиетилен аминоксидни фосфонати) на базата на биоразградим полифосфорестер и по-рано синтезираните шифови бази. Новосинтезираните поли(оксиетилен аминоксидни фосфонати) са тествани *in vitro* за антитуморна активност срещу група от шест човешки епителни ракови клетъчни линии, за цитотоксичност към миши фибробластни клетки и *in vivo* за кластогенност и антипролиферативни ефекти. Синтезираните полимери показват по-ниска цитотоксичност, както *in vivo*, така и *in vitro* и по-ниска кластогенност *in vivo* от съответните нискомолекулни аминоксидни фосфонати. (публикация 15)

Изследвани са двата полифосфоестера състоящи се от антрацен-съдържащ аминоксидни фосфонат и хидрофилни Н-фосфонатни повтарящи се групи и поли[оксиетилен (аминоксидни фосфонат-съ-Н-фосфонат)] за *in vitro* антитуморна активност върху клетъчни култури. Резултатите от тестовете показват, че получените от нас полифосфоестери при физиологични условия действат като пролекарства. Флуоресцентните свойства на антраценовия пръстен позволява прецизни изследвания на клетъчното усвояване и вътреклетъчното разпределение на тези вещества в туморни и здрави клетки. (публикация 16)

**Научните приноси на кандидата към това направление са свързани с:**

- Развитие на устойчиви експериментални синтетични подходи, насочени към разработване на нови фосфорсъдържащи полимерни носители на биологично активни вещества.

**Модифициране на мезопорести наночастици с полимерни комплекси като носители за контролирано освобождаване. (публикации 17, 18 и 19)**

От направените изследвания е установено, че освобождаването на капсулирания кверцетин или съответно куркумин от мезопорестите наночастици могат допълнително да се контролират от нанесения повърхностно полиелектролитен комплекс. Установено е, че капсулираните кверцетин или съответно куркумин, в повърхностно модифицираните с полиелектролитен комплекс силициеви носители (KIT-6 и KIL-2NH<sub>2</sub>), имат сходен цитотоксичен потенциал за HUT-78 клетъчна линия като на свободните биологично активни вещества. Модифицираните силициеви частици могат да намерят приложение като носители за контролирано доставяне на кверцетин или съответно с куркумин. (публикации 17, 18 и 19).

**Научните приноси на кандидата към това направление са свързани с повърхностно модифициране на предварително натоварени с кверцетин или съответно с куркумин мезопорести частици.**

Към показателите от група Г.8 е представена глава от книга на тема: „Фосфорсъдържащи полимери носители на наноматериали: структури и приложение“, на която кандидатът е член на авторския колектив.

**Глава от книга: Фосфор-съдържащи полимерни наноматериали.**

Представено е разнообразието от синтетични методи за синтез, ефективни стратегии за модификация, разработването на нови фосфор-съдържащи макромолекули. Натрупаните знания и разбирането за нано- и био-взаимодействията влияе значително върху дизайна на системите за доставка на лекарства. Публикувани са резултати относно приложението на фосфорсъдържащи нанобиоматериали, което потвърждава приноса им в развитието на наномедицината. Системите за доставяне на лекарства, получени от фосфорсъдържащи полимери, показват отличителни характеристики на нанотерапевтици, като подобряване на фармацевтичните свойства на активните молекули, насочено доставяне, продължително или предизвикано от стимулирано освобождаване на лекарство, едновременно доставяне на множество лекарства, визуализация на местата на доставяне на лекарства чрез комбиниране на терапевтични и образни агенти и др. (публикация 20)

**Заклучение**

Въз основа на представената ми документация за научните постижения и научната работа на доктор ИВЕЛИНА ЦАНКОВА ЦАЧЕВА, моето мнение е, че въз основа на ЗРАСБ, ППЗРАСБ, тя отговаря на нормативните изисквания за заемане на длъжността ДОЦЕНТ в Институт по полимери - БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ в област на висшето образование 4. Природни науки, математика и информатика, 4.2. Химически науки (Полимери и полимерни материали)

гр. Шумен  
.....

подпис:.....  
(проф.дхн Добромир Енчев)