

РЕЦЕНЗИЯ

от

проф. **Аля Таджер**, ФХФ-СУ *“Климент Охридски”*, член на научното жури,

на

дисертационния труд за придобиване на образователната и научна степен
„ДОКТОР”

на

Мария Христова Вакарелска-Поповска, докторант от ЮЗУ *“Неофит Рилски”*

1. Сведения за процедурата

Съгласно заповед № 3171 от 23.12.2021 г. на Ректора на Югозападния университет „Неофит Рилски” - Благоевград съм определена за член на Научното жури и да изготвя рецензия относно защита на дисертационен труд за присъждане на ОНС „Доктор” в област на висшето образование: 4. Природни науки, математика и информатика; професионално направление: 4.2 Химически науки; Докторска програма: Органична химия на Мария Христова Вакарелска-Поповска, докторант в Катедрата по химия на Природоматематическия факултет на ЮЗУ “Неофит Рилски”.

Във връзка с горепосочения документ са спазени всички законови изисквания по процедурата, срока за подаване на документи и по избора на Научно жури.

2. Кратки данни за кариерното развитие и квалификации на докторанта

Мария Христова Вакарелска-Поповска е родена на 29.12.1984 г. Завършила е 31 гимназия с разширено изучаване на френски и математика в София през 2003 г. Висшето си образование получава в ЮЗУ „Неофит Рилски“ и през 2009 добива ОКС „Бакалавър” по специалност „Химия”, а през 2011 – ОКС „Магистър“ от програмата „Биологично-активни вещества и лекарствени средства“. Следва втора магистратура в ХТМУ-София завършена в края на 2013 г. с ОКС „магистър биотехнолог“, като междуременно през февруари 2013 г. е зачислена като докторант по „Органична химия“ при ЮЗУ „Неофит Рилски“, Природоматематически факултет. Понастоящем е отчислена с право на защита. Кариерното ѝ развитие не спира дотук. Още през 2014 г. постъпва на работа в МВР и във връзка с това

през последните 6 години е завършила 6 специализиращи курса свързани с професионалните ѝ задължения на експерт в отдел „Противодействие на бомбен тероризъм и специална физико-химия” в Дирекция специални операции и борба с тероризма при МВР.

Владее английски и френски език на добро ниво. Ползва специализиран софтуер за аналитична апаратура, за квантово-химични изчисления и за офис приложения.

3. Общо описание на дисертационния труд:

Дисертацията е написана на 144 страници, илюстрирани с 20 фигури, 3 схеми и приложение с 46 графики и 10 снимки. Числени резултати са представени в 13 таблици. Цитирани са 222 литературни източника.

Структурата на труда следва класическия модел: Въведение; Литературен обзор; Цели и задачи; Методология; Резултати и обсъждане; Изводи; Приноси; Литература; Приложения.

4. Актуалност на дисертационния труд.

Обекти на изследване в дисертацията са природни и синтетични вещества, за които е известно или се предполага, че могат да играят роля на радикал-уловители. Свободните радикали са много реактивоспособни частици, които могат да възникнат спонтанно поради взаимодействие с кислород, поради облъчване, вследствие метаболитни процеси и др., и които инициират верига от нежелани реакции, водещи до промяна на свойствата на материали и тъкани. Затова радикал-уловители са необходими във всички сфери на човешката дейност, но най-вече в ролята си на антиоксиданти в борбата на организмите с оксидативния стрес. Последният се счита отговорен за почти всички незаразни тежки дегенеративни заболявания, както и за стареенето.

За успешния дизайн на радикал-уловители е важно да се намери устойчива връзка между структура и способност за улавяне на радикали. От друга страна, радикал-уловителите традиционно съдържат атоми с неподелена електронна двойка, което ги прави подходящи лиганди в координационни съединения с наличните в организмите йони на преходни метали. При формирането на тези комплекси радикал-уловителят може да се превърне в радикал-генератор и антиоксидантното действие може да премине в прооксидантно. В този смисъл тематиката е извънредно актуална, по нея работят десетки лаборатории и научни колективи и ежегодно се публикуват стотици статии в специализирани научни журналы и се организират научни форуми за обмяна на идеи.

5. Оценка на цели и методология.

За да се осъществи дизайнът на вещества с желани свойства са необходими три условия;

1. Да се изясни връзката между молекулната структура и търсеното свойство
2. Да се изясни механизмът, по който се проявява целевото свойство, и как този механизъм се повлиява от различните условия, в които свойството се проявява.
3. Да се подберат подходящи параметри и надеждни методи за оценка на постигането на първите две условия.

Целите поставени в дисертацията са пряко свързани с изпълнението на тези условия. Подбрани са подходящи съединения с основен структурен елемент флавоноид и активна функционална група – НО-група в спрегната π -електронна система, каквито са болшинството антиоксиданти. В структурно отношение е изследвана ролята на местоположението на НО-групата върху молекулните характеристики. В механистично отношение са използвани термодинамичните характеристики, чието изменение в хода на процеса на радикал-улавяне би определило най-благоприятния път на процеса. За оценка и на предпочетената пространствена и електронна структура, и на термодинамичните характеристики най-подходящи са квантово-химичните методи на съвременно ниво. И доколкото най-сигурната проверка на теорията е практиката, някои от моделираните системи са синтезирани, доказани и радикал-улавящата/генериращата им способност е проверена с DPPH-тест.

Използваните теоретични експериментални подходи и апаратура са описани сбито, но изчерпателно, което е свидетелство, че докторантката е добре запозната с тях. Приложените методики са подходящо избрани и напълно съответстват на поставените цели и задачи.

6. Оценка на резултатите.

В дисертационния труд докторантката анализира и обобщава резултати от различни проучвания, най-вече свързани с топологията на системата и наличието или отсъствието на среда. С оглед на по-пълното изясняване на поставените проблеми са засегнати и други значими аспекти, като ролята на размера на използвания атомен базис, разпределението на електронната и спиновата плътност, значението на планарността и размера на спрегнатата система. След анализ на литературните източници е очертана концептуална

рамка на научния проблем. Има две стратегии при изследване на радикал-улавящата способност. Едната се състои в симулиране на реакции според всички възможни сценарии между конкретна двойка радикал+радикал-уловител в рамките на теория на преходното състояние, с оценка на активиращата енергия и възможност за предсказване на реакционен път и кинетични параметри. Другата се базира на оценка на енталпиите на изходните, междинните и крайните форми единствено на радикал-уловителя в процесите, протичащи по различните сценарии, и преценка на базата на „енергетичната цена“ на отделните етапи, без оглед на вида на активния радикал, с който взаимодейства уловителят. Първият подход дава много детайлна информация, но е времеемък и позволява описание само на една двойка взаимодействащи молекули. Вторият е съществено по-щадящ в изчислително отношение и позволява да се опишат значителни групи от аналози и по този начин да се очертаят корелации, които да рационализират дизайна на по-ефикасни от известните радикал-уловители. Именно този подход е приложен в глави 4 и 5 на настоящата дисертация.

Глава 4 е посветена на монохидроксифлавонове (МХФ). Моделирани са всичките възможни 10 МХФ изомера – 4 в цикъл А, 5 в цикъл В и един в С. Най-прост е директният механизъм на хомолитично разкъсване на ОН връзката, който би трябвало да е индиферентен към средата, в която протича. Направени са пресмятания в газова фаза и в имплицитна вода за определяне енталпията на хомолитично разкъсване на хидроксилната група (BDE) и разпределението на спиновата плътност (MSD) в получения след разкъсването радикал. Показано е, че и двете характеристики са по-благоприятни в газова фаза, освен когато ОН-групата е на позиции в или най-близки до цикъл С за BDE и в или най-далеч от цикъл С за MSD. Така или иначе, стойностите за BDE и MSD в двете среди са близки, което показва, че НАТ механизъмът не е силно чувствителен към условията. Оценка на склонността към окисление е направена на базата на енергията на HOMO и тъй като полярната среда очевидно понижава E_{HOMO} , това създава погрешното впечатление, че йонизационният потенциал в полярна среда би бил по-висок. Опит за осмисляне на преразпределението на електронната плътност е направен на базата на атомните заряди пресметнати по Мъликен. Приемам коментарите с резерви – на популационния анализ по Мъликен може да се вярва само при хомоядрени системи. Последвалите оценки на термодинамични величини в полярна среда показват, че между НАТ и SET-PT механизмите известен превес има НАТ, но от двустадийните механизми първата стъпка е по изгодна при SPLET. И тъй като и скоростопределящият втори стадий е по-изгоден при SPLET, заключено е, че това е вероятният механизъм при МХФ, с което и аз съм съгласна.

В глава 5 е направена подобна оценка на термодинамичните характеристики в полярна среда на серия от хидроксилирани 3-фенилкумарини, за радикал-улавящата способност на които има експериментални данни, и са сравнени с тези за аналогични флавонови и класически антиоксиданти. Резултатите категорично отхвърлят възможността за осъществяване на SET-PT механизма при тези съединения и отново са в полза на SPLET схемата. Сравнени с традиционните антиоксиданти, хидроксилираните 3-фенилкумарини имат съпоставими характеристики. Последните показват тенденция за по-добра радикал-улавяща способност от аналогичните хидроксилирани флавонови.

Последната глава 6 показва, че наред със теоретичните познания докторантката има синтетични умения и владее редица инструментални методи за анализ. Ако за способността за радикал-улавяне може по принцип да се съди по стойностите на термодинамичните характеристики на частиците получени от уловителя в хода на радикал-улавящите реакции, то за антиоксидантното действие в организма това може да се окаже недостатъчно. Наличието на микроелементи, сред които и йони на преходни метали в организма, подсказва възможността за по-различен сценарий от гореспоменатите NAT, SET-PT и SPLET. Именно тази хипотеза е тествана в глава 6 като са синтезирани комплекси на Cu(II) с 3-хидроксифлавонови в съотношения 1:1, 1:2 и 1:3 в алкална среда и 1:1 и 1:2 в кисела, като по този начин са симулирани условията в различни организмови пространства. Структурите са доказани с елементен анализ, снети и анализирани са абсорбционните и вибрационни спектри. Отделно всички комплекси са моделирани теоретично и са определени различни геометрични характеристики. DPPH-тестовете показват прооксидантна активност в алкална среда, обратно пропорционална на количеството флавонови в комплекса, която с течение на времето се запазва при 1:1 комплекса, изчезва при 1:2 и даже преминава в антиоксидантна в 1:3.

Изводите и приносите (които доста си приличат) са вярно отражение на постигнатите резултати. Най-общо може да се каже, че дисертацията изследва влиянието на различни фактори върху радикал-улавящата способност на хидроксилирани флавонови и техни аналози и начина на проявление на тази способност и установяват като водещи фактори топологията и планарността, а като предпочетен механизъм в полярна среда – SPLET. Като лиганди в медни комплекси флавононите проявяват прооксидантна активност, което може да се окаже желано терапевтично качество.

Изследванията са оформени в 6 публикации, 5 от които са публикувани в специализирани списания и една е под печат.

Авторефератът вярно отразява съдържанието на дисертационния труд.

Въпроси и критични бележки:

Има известен брой повторения, наблюдават се някои правописни и стилистични грешки. Например, първата фигура в автореферата е описана погрешно. Имам забележка във връзка със значността на представените данни: първо, броят цифри след десетичния знак в таблиците трябва да е еднакъв (T1, T4), а точната им бройка да е разумна. Например, енергия в атомни единици – поне 4 цифри, в kJ/mol – не повече от 1 цифра; заряди – 2 цифри; сили на осцилатора – 2-3 цифри; това е свързано с грешката на метода. Енергиите на МО е прието да се дават в eV. Заглавието има нужда от прецизиране. Това разбира се са бележки с технически характер и не намаляват качеството на работата.

Имам следните няколко въпроса, свързани най-вече с глава 6:

- След като най-малко на 3 места в изложението е изтъкнато, че ОН-групата в позиция 3 на МХФ не е истинска фенолна група, защо избрахте точно 3-ОН-МХФ за синтез и лиганд в медните комплекси?
- Има ли съответствие между експерименталните и пресметнатите ИЧ или УВ спектри на медните комплекси?
- Как обяснявате отрицателната стойност на регресионния коефициент във фиг. 20?

Заклучение

Считам, че представеният ми за рецензиране дисертационен труд отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за приложението му и Вътрешните правила за развитие на академичния състав в Югозападен университет „Неофит Рилски“ и му давам положителна обща оценка. **Предлагам на уважаемото Научно жури да присъди образователната и научна степен "Доктор" в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика; професионално направление: 4.2 Химически науки; докторска програма: Органична химия на докторант Мария Христова Вакарелска-Поповска**

04 януари 2022 г.

Рецензент:

проф. Аля Таджер