

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Александър Борисов Златков, дфн,
преподавател в Катедра по фармацевтична химия, Фармацевтичен факултет,
Медицински Университет – София, определен за член на научно жури на
основание чл. 4, ал 1 и 2, ЗРАСРБ, Решение на Факултетния съвет на факултет
„Фармация” при МУ – Варна и заповед на Ректора № Р-109-119/18.03.2022 г.

Относно: дисертационен труд за придобиване на ОНС "доктор" в Област на
висшето образование 7. *Здравеопазване и спорт*, професионално направление:
7.3. *Фармация* и докторска програма: *Фармацевтична химия*

Тема: "Синтез, структура и свойства на нови йодопроизводни на природни
ароматни киселини"

Автор: маг.-фарм. Надя Бориславова Хаджиева, редовен докторант по
докторска програма „Фармацевтична химия”, зачислена със заповед №
Р-109-42/01.02.2019 г. към катедра Фармацевтична химия при
Фармацевтичен факултет, МУ – Варна.

Научен ръководител: доц. Светлана Георгиева, дф.

I. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в
съответствие с Чл. 69 от Правилника за развитие на академичния състав в МУ –
Варна от 15.09.2020 г. и включва следните документи:

- ✓ Заявление до Ректора за разкриване на процедура по защита;
- ✓ Автобиография с подпис на докторанта;
- ✓ Копие на диплома за завършено висше образование образователно-
квалификационна степен ОКС „Магистър“ с приложението към нея;
- ✓ Заповед за зачисляване;
- ✓ Протокол от проведен изпит за докторски минимум;
- ✓ Протокол от КС с положително решение за готовността за защита;
- ✓ Заповед за отчисляване с право на защита;
- ✓ Декларация за оригиналност;
- ✓ Списък с публикациите, свързани с темата на дисертационния труд (не
по-малко от 3 публикации) с подпис на докторанта;
- ✓ Копие на публикациите, свързани с темата на дисертационния труд
- ✓ Декларация за достоверност на представените документи

✓ Декларация за регистрация на профили в научни бази данни

Докторантката е приложила 3 (три) научни публикации, от които 1 (една) в списание с IF и 2 (две) в реферирани научни издания, всички свързани с темата на разработеният дисертационен труд.

Бележки и коментар по документите нямам.

Надя Бориславова Хаджиева е родена на 25.02.1968 г. Завършва висшето си образование по специалност „фармация” с ОКС „магистър” през 2018 г. във факултет „Фармация” при МУ-Варна. Със Заповед № Р-109-42/01.02.2019 г. е зачислена като редовен докторант в област на Висшето образование „7. Здравеопазване и спорт”, професионално направление: „7.3. Фармация”, докторска програма: „Фармацевтична химия” с научен ръководител доц. Светлана Георгиева, дф към катедра Фармацевтична химия на факултет „Фармация” при МУ-Варна. Със Заповед № Р-109-119/18.03.2022г. е отчислена с право на защита до една година.

II. Кратка характеристика на структурата на дисертацията

Представеният дисертационен труд е написан на 113 страници от които 1 страница въведение, 33 страници литературен преглед, 1 страница цели и задачи, 13 страници експериментална част, 48 страници резултати и обсъждане, 1 страница изводи, 1 страница приноси, 8 страници литература. Работата включва 14 таблици и 60 фигури.

III. Актуалност и дисертабилност на разработката

Както е добре известно йодът е есенциален елемент, участващ и осигуряващ функционирането на щитовидната жлеза и немалък брой метаболитни реакции. Наред с това той притежава дезинфектиращо и антисептично действие заради което е широко използван в медицинската практика. Радиоактивните му изотопи намират приложение като радиофармацевтични продукти за лечение и диагностика на редица неопластични заболявания. Едно от типичните приложения на органичните йодни производни е използването им като рентгеноконтрастни вещества. В тази връзка **темата** на разработения от докторантката Н. Хаджиева дисертационен труд е актуална и дисертабилна, предвид необходимостта от разширяване броя и спектъра на активностите на органичните йодни производни.

От друга страна някои производни като Riodoxol например показват противовирусна активност (срещу *Herpes* вируси), противогъбично действие

(при *Microsporum*, *Trichophyton* и кандидоза) а също така и бактериостатична активност спрямо някои киселинно устойчиви бактерии.

В този смисъл търсенето на нови производни с подобрени фармакокинетични свойства и редуцирани странични ефекти чрез целенасочено получаване на нови йодсъдържащи органични съединения е напълно обосновано.

IV. Критичен анализ на дисертационния труд

Литературният обзор (общо 33 страници) е оформен на базата на 148 литературни източника на латиница. Литературният обзор показва добрата осведоменост на докторантката по разработвания проблем, написан е стегнато и с разбиране, но същевременно е обстоен и отразява теоретичните аспекти на синтеза и анализа на йодсъдържащи органични съединения. Отделено е подобаващо внимание на приложението на йода и йодсъдържащите органични съединения и характерните им фармакологични ефекти.

Целта на дисертационния труд, коректно обусловена от направения литературен обзор, е поставена ясно и точно. За реализирането и са набелязани 7 конкретни **задачи**, формулирани точно и в логическа последователност.

Методика на изследването

В разделът **Експериментална част**, дисертантката е изложила подробно описание на използваните в настоящия научен труд методики. Начинът им на представяне показва, че дисертационният труд е разработен чрез подходящо и правилно подбрани методи, позволяващи постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд. Разработени и приложени са методично добре конструирани синтетични, аналитични (основно спектрални), микробиологични методи и *in vitro* експерименти за оценка на цито- и генотоксичното действие на изследваните производни. Методологията не поражда съмнение и е предпоставка за получаването на дискутираните по нататък коректни резултати.

Характеристика и оценка на собствените изследвания и приносите

В частта **„Резултати и дискусия“** Хаджиева детайлно описва получените експериментални резултати и паралелно с това представя критичното им обсъждане.

Първата част на своите изследвания дисертантката посвещава на синтеза и спектралното охарактеризиране на получената от нея 2,6-дийодо-3,4,5-триметкосибензоена киселина, както и получаването на няколко *meta*-терфенилови производни. Много подробно са разгледани трептенията на функционалните групи.

Структурното охарактеризиране на това и останалите новополучени съединения е извършено коректно с използване на съвременни инструментални

методи. Представена е детайлна интерпретация на FTIR спектрите, която изцяло потвърждава предложените структури. Направен е сравнителен анализ на спектрите на 2-йодо-3,4,5-триметкосибензоената и нейодираната 3,4,5-триметкосибензоена (еудесминова) киселина.

Използвани са съвременни методи за изследване на рентгено контрастните свойства на 2,6-дийодо-3,4,5-триметкосибензоената киселина, като е установено че тя притежава свойства, съизмерими с тези на клинично прилаганите Urografin и Ultravist.

Изследвано е общото йодно съдържание чрез прилагане на метода на кварцово-кристалната микровезна и резултатите са сравнени с такива от титриметрично определяне. Сравнението показва получаването на хармонични резултати. Все пак предложеният QCM метод е далече от рутинно приложение поради експериментална трудност.

Химичната част на собствените изследвания на дисертантката завършва с изследвания върху получаването на съкрисали на 2,6-дийодо-3,4,5-триметкосибензоената киселина с две антибактериални лекарства – Nitrofurazone и Metronidazole. Получените продукти са охарактеризирани чрез рентгенограми и ATR-FTIR спектри. Проведеното изследване намирам за самоцелно, насочено единствено към теоретичното изучаване на кристалната структура на получените съкрисали, и в този смисъл лишено от приложимост.

В последният дял на изследванията на дисертантката са отразени резултатите от проведените изследвания върху потенциалната гено- и цитотоксичност чрез тест върху коренчета от *Allium cepa L.* Изследвана е също и антимикробна активност на новополучените съединения спрямо щамове *St. aureus* и *E. coli*, както и антимикотичната активност по отношение на *Candida albicans*. Резултатите показват наличие на дозозависим цитотоксичен ефект за 2,6-дийодо-3,4,5-триметкосибензоената киселина и липса на генотоксичност.

От представените резултати за антибактериална и антимикотична активност се налага извода, че изследваните съединения притежават минимална антибактериална активност спрямо използваните щамове *St. aureus* и *E. coli* (MIC съответно 0.375 mg/ml и 0.75 mg/ml). При MIC = 3.00 mg/ml според мен не може да се говори за антифунгицидна активност спрямо *Candida albicans*.

Изводите (8 на брой) са адекватни и коректно отразяват резултатите от проведените изследвания.

V. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Във връзка с дисертацията са публикувани 3 научни статии, като в една от публикациите маг.-фарм. Хаджиева е водещ автор. Няма данни части от дисертационния труд да са представени на национални и международен научни

форуми От направеният критичен прочит на представената дисертация и свързаните с нея публикации личи, че формулираните приноси и получените резултати до голяма степен са лично дело на докторантката.

По отношение тези наукометрични показатели, дисертантката покрива изискванията за присъждане на образователната и научна степен “Доктор”, залегнали в Правилника на МУ – Варна.

VI. Автореферат

Авторефератът (общ обем 60 страници) е направен според изискванията и отразява точно и в достатъчна степен съдържанието на дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трудът е написан на добър научен език, печатни и граматични грешки в текста почти няма. Като цяло дисертационния труд засяга актуална от теоретична гледна точка тема. Поставените цели и задачи са изпълнени успешно, а докторантката е усвоила и използвала редица съвременни синтетични, аналитични и микробиологични методи.

Дисертационният труд съдържа главно научно-теоретични резултати, които представляват оригинален принос в изследванията върху спектралното поведение на йодсъдържащи ароматни производни и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Варна. Представените материали и дисертационни резултати съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Варна за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантката маг.-фарм. Надя Бориславова Хаджиева притежава необходимите теоретични знания и професионални умения и демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Предвид гореизложеното, давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор”** на маг.-фарм. Надя Бориславова Хаджиева в докторска програма по Фармацевтична химия.

София.

30 май 2022 г.

Рецензент:

(проф. Ал. Златков, дфн)