

Становище

от доц. д-р Бистра Атанасова Стамболийска

върху дисертационния труд на Неда Анастасова за получаване на образователната и научна степен „доктор” на тема „Синтез и изследване на хепатотоксичност и антиоксидантна активност на N,N'-дизаместени бензимидазол-2-тиони ”

Дисертационният труд на Неда Анастасова е в една много важна и бързо развиваща се в световен мащаб област на търсене на високо ефективни и биологично съвместими антиоксиданти. Конкретните задачи, разработени в дисертацията, а именно синтез на нови бензимидазолови производни и изследване на тяхната хепатотоксичност и антиоксидантна активност са актуални и са от значителен интерес, както за химията и биологията, така и за медицината.

Експерименталната част по дисертацията включва синтез на голяма серия нови N,N'-дизаместенибензимидазоли, като в процеса на работа е разработен нов метод за синтез с много добър добив и чистота. Съчетаването на различни съвременни експериментални методи (ЯМР, ИЧ спектроскопия, рентгеноструктурен анализ) и квантовохимични изчисления по метода на потенциала на плътността с използване на разширен набор от базисни функции е позволило да се получи надеждна информация за молекулните структури. Тъй като за да могат да се използват като лекарства и хранителни добавки антиоксидантите задължително трябва да са с ниска токсичност, използваната методика, при която първо се изследва хепатотоксичността на всички новосинтезирани съединения, а след това биологичната активност само на най-малко токсичните, намирам за много подходяща и ефективна. При проведения скрининг са намерени съединения, притежаващи антиоксидантно и цитопротективно действие, съизмеримо с това на кварцетина. Изяснена е ролята на заместителите в бензимидазоловия пръстен за хепатотоксичността на съединенията, което ще играе съществена роля при планиран бъдещ целенасочен синтез за получаването на нови биологично ефективни бензимидазол тионов производни.

С квантовохимични изчисления е установено, че в липидна фаза механизмът на антиоксидантно действие е НАТ, докато във вода предпочетеният механизъм е SET. Сравняването на получените резултати с експериментално установените механизми при структурния аналог мелатонин, повишава доверието в получените данни и във възможностите на теоретичния подход при изучаване на тези реакции. Фактът, че при лекарства, съдържащи нитроароматна група, хепатотоксичността често е свързана с формирането на реактивни нитроанион радикали, е мотивирало генерирането на радикал анион на производно групата на естерите, проявяващо значителна хепатотоксичност. Предложен е оригинален комбиниран подход основан на синтез в електрохимична кювета, измерване на ИЧ спектрите и сравняването им с теоретично изчисленията на ниво B3LYP/6311++G**. Полученото добро съответствие между теоретичните и опитните спектрални данни е указание, че пресмятанията при използваното ниво на теорията, предсказват адекватно стабилността и пространствения и електронния строеж на изследвания нитро радикал анион и могат успешно да бъдат прилагани за предсказване на свойствата на реактивоспособни частици, които не могат да бъдат експериментално определени.

В дисертационния труд са цитирани 158 литературни източника, голяма част от които са от последните години, което от една страна показва, че научната област е много актуална, а от друга че докторантът е отлично запознат със съвременното състояние на проблема.

Авторефератът правилно отразява основните резултати и приносите в дисертацията.

Към оформянето и езика на дисертационния труд имам известни забележки. Има разминаване между номерирането, заглавията на подразделите в съдържанието и самия текст на дисертацията. Статията, в която са публикувани данни, част от настоящото изследване, е представена с пореден номер (143) в литературата, което води до известно объркване. Молекулата на антиоксиданта на някои места в текста е означена с А, а на други с АН. Срещат се некоректни твърдения, които са продукт на невнимание, а не на незнание, напр: Улавянето на свободните радикали се свързва с тяхната способност да отдават Н-атом на свободните радикали, като тази стъпка протича най-малко по три различни механизма; При НАТ трансферът на протон се извършва при хомолитично разкъсване заедно с единия от двата свързващи електрона, които се преместват на същата атомна орбитала; Електронът и протонът на водородния атом си остават на същата връзка.

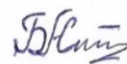
Основните резултати, получени при разработването на дисертацията, са включени в две научни статии, публикувани в реномирани международни списания – Bioorg. Med. Chem. с IF 2.4 и Arab. J. Chem. с IF 3.6, като статията, публикувана през 2015 г., вече има 6 цитата. Това е еднозначно доказателство за значимостта на проведените изследвания и използването им от научната общественост. Резултати от дисертацията за докладвани и на осем научни конференции.

Личният принос на докторантката за получените резултати, за мен е основен и доминиращ. В хода на изработването на дисертационния труд тя е натрупала солидни познания като в областта на синтеза, така и при прилагането на различни съвременни аналитични методи. Представените резултати и тяхното тълкуване показват много добро познаване на експерименталните спектроскопски техники и методики и на използването на теоретичните методи за определяне на структурите на молекули и йони и изследване на механизма на антиоксидантното действие. Работата ѝ се отличава с прецизност и задълбоченост при обработката и интерпретацията получените резултати.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният дисертационен труд е комплексно съвременно изследване, което съдържа важни научни и научно-приложни приноси в областта на дизайна на нови биоактивни бензимидазоли. Обемът, демонстрираното научно ниво и наукометричните показатели отговарят на изискванията на ЗРАСРБ и правилника за неговото приложение. Неда Анастасова е млад и перспективен учен, който освен добри фундаментални познания и научни интереси, демонстрира и желание и умения за самостоятелно провеждане на изследвания в областта на фармацевтичната химия. Това ми дава основание убедено да гласувам и да препоръчам на почитаемите членове на Научното жури да гласуват на Неда Орлинова Анастасова да бъде присъдена образователната и научна степен „доктор“.

22.02.2017



Б. Стамболийска