

РЕЦЕЗИЯ

От проф. Веселина Георгиева Гаджева, дхн, Медицински факултет, Тракийски университет - Стара Загора

На дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен "доктор" по професионално направление „Химически науки“, шифър 4.2; Научна специалност: 01 05 10 „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“ на

Тема: "Кинетика и механизъм на липидното окисление в присъствие на моно- и бифенилни антиоксиданти - самостоятелно и в смеси"

Автор на дисертационния труд: Адриана Каменова Славова-Казакова

Научен ръководител: Доц. д-р Весела Кънчева

1. Биографични данни за дисертанта

Адриана Славова-Казакова е родена на 28.03.1982 г.. Завършила е висше образование, Химикотехнологичен и Металургичен Университет–София Специалност „Фин органичен синтез“ през 2004 г. От 01.01.2010 г. е докторант в Института по органична химия с Център по фитохимия–БАН по Научна специалност: 01 05 10 „Биоорганична химия, химия на природните и физиологичноактивни вещества“ като от 01.01.2013 г. е отчислена с право на защита на дисертационния труд. От 01.01.2014 е назначена за асистент в Института по органична химия с Център по фитохимия–БАН.

2. Технически данни за дисертационния труд

Дисертационният труд на Адриана Славова-Казакова е представен на 206 страници, структуриран е според изискванията и включва следните раздели: Въведение - 2 стр., Цел и задачи – 2 стр., литературен обзор - 60 страници, Експериментална част - 12 страници, Резултати и дискусия- 108 страници, Обобщени изводи - 2 страници, Приноси - 1 страница, Публикации, участия в конференции и цитати – 3 стр., литературни източници - 9 страници и Приложения – 4 стр. Дисертацията съдържа общо 20 таблици и 41 фигури. Цитирани са 209 литературни източника, от които 30 на кирилица. Броят на източниците от последните 10 години е 53 (25%).

3. **Актуалност на разработения в дисертационния труд проблем**

През последните години нараства интересът към участието на свободно-радикаловите процеси във физиологията и патофизиологията на човешкия организъм. Известно е, че в резултат на екзогенни фактори като болестни процеси, лекарства, радиация и др., нараства образуването на реактивни кислородни видове (ROS) и намалява активността на антиоксидантната защитна система, което води до развитие на оксидативен стрес. ROS реагират с всички видове клетъчни компоненти като липиди, протеини и нуклеинови киселини и предизвикват оксидативни токсични увреждания. Основна мишена за ROS са полиненаситените мастни киселини в мембранните липиди. ROS причиняват липидно перокисление, което води до дезорганизация на клетъчната структура и функция. Защитата от липидното перокисление е основен процес в аеробните организми. Търсенето и предлагането на ефективни инхибитори на липидното окисление е от голямо значение за възстановяване на нарушения баланс между антиоксидантната защитна система и образуваните свободни радикали, както при наличие на заболяване, така и като превенция.

Настоящият дисертационен труд представя изследвания на подбрани новосинтезирани съединения, фенолни антиоксиданти – представители на три различни групи органични съединения, не само като индивидуални компоненти, но и в антиоксидантни композиции от два и три компонента с идеята да се повиши антиоксидантния потенциал на сместа, вследствие наличие на синергизъм между компонентите. Освен това, тези съединения, които са с биологична активност, но проявяват по-слаба антиоксидантна активност, са изследвани в антиоксидантни композиции с доказани ефективни антиоксиданти като α -токоферол с цел да се повиши максимално антиоксидантния ефект на компонентите в сместа.

Запозната съм отдавна с темата и научните постижения на научния ръководител на докторанта, доц. д-р Весела Кънчева и колективите от известни международни учени, с които е имала шанс да работи и докторантката Адриана Славова-Казакова. Научният ръководител има богат опит в провеждането на систематични изследвания на антиоксидантната активност и механизмите на действие на нови био-антиоксиданти. Считаю, че настоящият дисертационен труд е част от работата на тези колективи и ще

допринесе за определянето и предлагането на нови антиоксиданти като индивидуални компоненти и в композиции, съчетаващи антиоксидантна и биологична активност. Тези факти ми дават основание да считам темата на дисертационния труд за актуална и значима за фармацията и медицината.

4. Оценка на литературния обзор

Обзорът е построен логично и притежава значителна познавателна стойност. Той показва способността на докторанта да проучи, резюмира и анализира най-съществените литературни данни по проблема.

Разгледани са основни класове липиди, тяхното разпространение и биологична роля. Акцент е поставен на кинетиката и механизма на липидното окисление. Задълбочено са представени различни природни и синтетични антиоксиданти, като лигнани и неолигнани, куркумин, кумарин и техни аналози, които се разработват и изследват през последните 20 години с цел употребата им за хранителни и фармацевтични цели.

5. Формулиране на целите и задачите

Основните цели на дисертацията са добре формулирани и логично, за изпълнението им са поставени 9 конкретни задачи.

6. Оценка на раздела „Експериментална част”

От експерименталната част е видно, че в изследванията са включени стандартни антиоксиданти и синергисти както и подбрани фенолни антиоксиданти – представители на три различни групи органични съединения: Бензо[*kl*] ксантенови лигнани и дихидробензофуранови неолигнани, предоставени от CNR-Institute of Biomolecular Chemistry, Catania, Италия; Хидроксилирани бифенилни (димери) и монофенолни съединения (мономери)-синтетични аналози на куркумин, предоставени от CNR-Institute of Biomolecular Chemistry, Сардиния, Италия и Хидроксикумарини, предоставени от Sapienza Universita di Roma), Рим, Италия и University of Delhi, Делхи, Индия.

Давам висока оценка на факта, че дисертационния труд е богат на аналитични определения, които са проведени с голям брой съвременни инструментални методи, подробно описани в Експерименталната част:

Хроматографски методи - Газова хроматография, Тънкослойна хроматография (ТСХ), Високоэффективна течна хроматография (ВЕТХ);

Спектрални методи - УВ-спектрофотометричен метод, Флуориметрични методи, Хемилюминисцентен метод.

Квантовохимични методи и квантовохимични изчисления, направени с програмен пакет GAUSSIAN 09

От този раздел е видно, че докторантката показва отлично познаване на различните аналитични техники както и владееене на основни статистически методи, използвани при анализа на резултатите.

7. Оценка на раздел „Резултати и дискусия”

Получени са интересни резултати, които задълбочено са дискутирани. Резултатите много рационално са групирани в три части, съответстващи на трите групи изследвани антиоксиданти.

- В първата част са представени резултатите от изследване антирадикаловата способност на новосинтезирани бензо[*k*]ксантенови лигнани и дихидробензофуранови неолигнани, както и способността им да инхибират верижно-радикаловия автоокислителен процес на липиди т.е. антиоксидантната им активност. Доказано е, че бензоксантеновите лигнани са с по-висока антиоксидантна активност от неолигнаните, и че еквимоларните двойни смеси на неолигнаните с DL- α -токоферол показват синергизъм, докато тези на бензоксантеновите лигнани – антагонизъм. Тези свойства в съчетание с широкия спектър на биологичната им активност ги прави перспективни нови био-антиоксиданти.
- Във втората част са представени резултатите от изследване на антиоксидантните свойства на новосинтезирани хидроксилирани бифенилни съединения - димери, както и за съответните им мономери структурни аналози и/или разпадни продукти на куркумин. Направена е корелация на получените експериментални резултати, с резултатите от квантовохимичните изчисления на параметрите на изследваните съединения, имащи отношение към тяхната антирадикалова и антиоксидантна активност. Доказано е, че хидроксилираните бифенилни съединения са с по-висока активност от съответните мономери в хомогенна липидна среда, докато във водна среда – мономерите и

димерите проявяват близка активност спрямо пероксидните радикали. Установено е, че мономерите и димерите имат по-висока активност от водоразтворимия антиоксидант тролокс спрямо пероксидни радикали във водна среда. Създадени са нови двойни и тройни антиоксидантни композиции от изследваните мономер и димери със стандартни антиоксиданти. Доказано е, че синергизмът при някои двойни и тройни смеси с Токоферол се дължи на неговото регенериране в хода на окислителния процес. Двойните смеси на M_1OH , $D_1(OH)_2$, FA и DFA с Токоферол обезпечават по-висока окислителна стабилност на липидния субстрат и имат по-висока антиоксидантна активност от Токоферол + Аскорбилпалмитат, което има практическо значение.

- В третата част са представени резултатите от изследване на зависимостта структура-активност (антирадикалова и антиоксидантна) на серия синтетични аналози на кумарина. Установено е, че 7,8-дихидроксикумарините проявяват по-силна активност спрямо свободни радикали ($DPPH\bullet$), но са по-слаби като инхибитори на верижно-радикаловия автоокислителен процес, т.е. като антиоксиданти в сравнение с 6,7-дихидрокси заместените аналози. Получено е добро съответствие между теоретично предсказаната и експериментално определената антиоксидантна активност на моно- и дихидроксикумарините. На тази база са предложени структурите на три нови съединения 6,7-дихидроксизаместен кумарин (**b₂**) две 5,7-дихидроксизаместени кумарини (**c₂** и **c₃**) с очаквани антиоксидантни свойства. Предположението за наличие на такива свойства се потвърждава след синтезирането им и тестването на антиоксидантната им активност.

8. Оценка на приносите

В края на дисертационния труд са изнесени 7 приноси, които намирам за оригинални. За най-значими и с потенциално практическо приложение считам следните два приноса на дисертационния труд:

Получените резултати от дисертационния труд могат да се използват за предлагане на нови индивидуални биоантиоксиданти като синтетични аналози на природни продукти, съчетаващи антиоксидантна и биологична активност;

Създадени са антиоксидантни композиции от два и три компонента на подбрани съединения с α -токоферол и аскорбилпалмитат, които повишават значително окислителната стабилност на липидния субстрат и могат да се предложат като хранителни добавки.

9. Оценка на публикациите по дисертационния труд

Адриана Славова-Казакова представя 5 научни публикации, от които 2 в престижните международни списания „Food Chemistry“ и „BIOCHIMIE“, и още една подготвена за печат според изискванията на списанието „BIOCHIMIE“. Славова-Казакова е участвала и в 8 международни и национални научни форума. Открити са 8 цитата и е важно да се отбележи, че всички са в списания с висок импакт фактор.

От това следва, че са преизпълнени многократно препоръчителните наукометрични изисквания според Правилника за придобиване на научни степени в Института по органична химия с център по фитохимия, БАН за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ – а именно не по-малко от 2 публикации.

10. Забележки нямам, тъй като направените от мен препоръки са спазени напълно при окончателното оформяне на дисертационния труд.

11. Заключение

Изследванията на Адриана Славова - Казакова са актуални и перспективни. Извършеният от нея обем работа е достатъчно голям и стойностен. Внесени са оригинални приноси, които считам за значими и с потенциално практическо приложение за фармацията и медицината. Резултатите от изследванията са публикувани в престижни наши и международни научни списания.

Всичко това ми дава основание убедено да препоръчам на уважаемото специализирано жури да гласува за присъждане на Адриана Славова-Казакова образователната и научна степен „доктор“.

05.03.2015 г.

РЕЦЕНЗЕНТ:

(проф.дхн В. Гаджева)