

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. дхн **ТЕМЕНУЖКА НЕЙЧЕВА КОНСТАНТИНОВА**

по конкурса за “доцент” научна специалност “Фармацевтична химия”

шифър 03.02.03

Конкурсът за “доцент” по научната специалност “Фармацевтична химия” (шифър 03.02.03) за нуждите на катедра Органичен синтез и горива- направление Органичен синтез при ХТМУ, е обявен в ДВ бр. 32/27.04.2010г. и в-к “Новинар” (19.04. 2010 г.) В конкурса е подал документи един кандидат- гл.ас. д-р инж. Анелия Ценова Маврова-Попиванова.

1. Кратки данни за кандидатката

Д-р инж. Анелия Ценова Маврова-Попиванова е родена на 28.06.1946 г. в гр. Бяла Слатина. През 1965 г е завършила гимназията с изучаване на немски език в гр. Ловеч, а през 1970 г ВХТИ, специалността “Технология на органичния синтез и каучука” с квалификация “инж. химик”. През 1971 г е започнала работа в Химкомбината в гр. Враца, по-късно същата година е зачислена като редовен докторант в катедрата с научен ръководител чл. кор. Л. Желязков. През 1979 г успешно защитава дисертационния си труд на тема “Синтез на диастереомерни тиениламиноалкохоли като структурни аналози на алкалоида ефедрин” и с диплома № 9093 от 26.06.1979 ѝ е присъдена научната степен “ кандидат на химическите науки”.

През 1985 г Маврова започва работа като химик по НИС в катедра “Технология на органичния синтез”. От следващата година е н.с. II ст., а от 01. 07. 1987 г. до 08.03.2010 г е гл. асистент в катедрата, където продължава да работи като хоноруван асистент и досега. През 1995- 97 г е специализирала краткосрочно в университети в Холандия, Белгия и Ирландия.

2. Описание на представените материали

В настоящия конкурс кандидатката е представила общо **32** научно-изследователски труда, от които

- **23** статии публикувани в специализирани международни и български списания,
- **6** авторски свидетелства,
- **3** доклада изнесени пред научни форуми и публикувани в пълен текст в сборници.
- **16** участия с постери и съобщения в конференции и симпозиуми.

В съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Правилниците за неговото прилагане (вкл. и този на ХТМУ) **2 (две)** от статиите (№ **21** и **22**) и **2 (две)** от авторските свидетелства (№ **27** и **28**) следва да се изключат от настоящия конкурс, тъй като са част от дисертационния труд на кандидатката за придобиване на научна степен (вж. Автореферат на дисертацията). В справката е споменато, че има 2 предстоящи за публикуване работи, но за съжаление те не са представени нито с резюме, нито в пълен текст, при което аз не бих могла да ги приема и включа в общия списък. Така в настоящия конкурс са включени **28** труда.

2.1. Научни публикации

От представените **21** публикации **11** са отпечатани в специализирани международни списания с импакт фактор, като *European Journal of Medicinal Chemistry* -4 статии (IF 3.27, 3.36), *Bioorganic and Medicinal Chemistry*-2 (IF 3.046) и *Problems of Infections and Parasitic Diseases*-5, като общият им импакт фактор е **19.52**. **Три** от публикациите в български списания (**2** във *Фармация* и **1** в *Доклади на БАН*) са цитирани от чуждестранни автори в международни списания с импакт фактор, поради което ги прибавям към предишните. Така общият брой публикации от тази група става **14**. Останалите **7** статии са публикувани в български списания без импакт фактор като *Доклади на БАН* (**1**), *Фармация* (**2**), *Медицина и фармация* (**2**) и *Журнал на ХТМУ* (**2**).

Както бе споменато, към публикациите се прибавят и **3** доклада, изнесени на симпозиуми и публикувани в сборници в пълен текст. Два от тях са на конгреси в България, а един във Франция.

Първите работи са публикувани в периода 1976-88 г, но останалите **22** са от 2000^{-та} година насам, което говори за актуалност и новост на изследванията. Те са относително равномерно разпределени по 2-3 публикации годишно.

Кандидатката няма самостоятелни публикации, в 6 от тях авторите са двама, а в останалите са между 3 и 7. Това прави впечатление, но е напълно естествено и закономерно, като се има предвид специфичният характер на научните изследвания, а именно- синтезираните съединения трябва да бъдат детайлно анализирани, охарактеризирани и изследвани за биологична активност, което е логично да се извърши от специалисти в съответната област. Така съавтори в публикациите на Маврова са специалисти от БАН- Институт по паразитология и експериментална патология и ИОХ-Аналитична секция, Националният център по инфекциозни и паразитни болести и Медицинският Университет- София, катедра Фармакология и токсикология. Отбелязвам това, защото то е показателно, от една страна за

комплексността на провежданите изследвания, а от друга - за умението на д-р Маврова да има цялостен поглед върху проблемите и да работи успешно в колектив от разнородни специалисти.

2.2. Авторски свидетелства

Авторските свидетелства включени в настоящия конкурс са **4**, издадени в периода 1987-1988 година. Те са върху синтеза и методите за получаване на нови съединения.

2.3. Участия в научни форуми

Представени са материали от **16** участия в научни конференции и симпозиуми, от които **2** в чужбина, а останалите - в България, някои от които с международно участие.

3. Научни приноси

Работите на д-р Маврова са в широка област от направления на финия органичен синтез и фармацевтичната химия като- *синтез и изследване на бензимидазолови производни, на (1-Н-бензимидазол-2-илтио) ацетилпиперазини, на тиено-[2,3-d] пиримидинони, тиофенови производни, 7-заместени пуринови производни, 1,2,4-триазолови и 1,3,4-тиадиазолови производни.*

Ще се опитам накратко да представя и обобща извършените изследвания и постигнатите резултати, както и тяхната значимост.

3.1. Синтез и изследвания на бензимидазолови производни

Синтезирани са нови [1,3]-тиазоло - [3,2a] бензимидазолони като са разработени два метода. Първият метод е предизвикал интерес, тъй като методиката е цитирана от **7** чуждестранни изследователи. Синтезираните съединения са изследвани с ЯМР спектроскопия и ДСК (диференциално сканираща калориметрия) за установяване ролята на заместителите в молекулата и охарактеризирани чрез други изследвания (изчисляване на тоталната енергия и планарната геометрия на молекулата).

Проведените биологични експерименти "in vitro" са показали добър антихелминтен ефект, по-висок от този на бензимидазола. Установено е било, че някои от съединенията имат по-ниска токсичност.

Показателно за значимостта на тези приноси са появилите се **18** цитата от чуждестранни автори.

3.2. Синтези и изследвания на (1-Н-бензимидазол-2-илтио) ацетилпиперазинови производни

Разработени са 2 метода за синтеза на група нови съединения. Чрез ¹³C- ЯМР са установени различни тавтомерни форми на някои от тях, направени са изчисления

относно ролята на разтворителя върху тавтомерното равновесие, както и геометрията на молекулата, фактори значими за активността на съединенията.

Установена е висока антипаразитна активност, превишаваща тази на прилагания в практиката албендазол, както и висока (“in vitro” и “in vivo”) антипротозойна активност. От изследванията върху цитотоксичността на 11 от съединенията спрямо ракови клетъчни линии (НТ-29 и МДА-МБ-231) е установено, че някои от тях имат активност и селективност спрямо нормалните клетки, важен фактор за тяхното приложение.

Публикуваните резултати от описаните изследвания представляват интерес и имат 11 цитата.

3.3. Синтез и изследване на тиено-[2,3-d] пиримидинони

Синтезирани са нови производни от тази група, като е разработен метод за техния синтез. Установено е, че те имат висока антитрихениозна и антипротозойна активност (in vitro), а “in vivo” антипротозойният скрининг е показал 100 % ефект, с което е установено, че въвеждането на бензимидазолов цикъл в молекулата засилва това действие.

3.4. Синтез и изследване на тиофенови производни

В това направление са установени по-подходящи условия за синтеза на тиофенкарбалдехиди по реакцията на Вилсмайер и на тиофенови производни по реакцията на Реформатски. Работите са предзвикали интерес като са цитирани 3 пъти.

Чрез ¹H-ЯМР спектроскопия е установена конфигурацията и предпочетената конформация на синтезирани нови диастериомерни хидразиди и са проведени изследвания за тяхното разделяне.

Биологичните изследвания на синтезираните нови ненаситени хидразиди със заместител в тиофеновия цикъл са показали, че те са средно токсични и имат аналгетично действие.

Разработен е метод за синтез на 4,5-заместени оксазолидинони по реакцията на Курциус и е установено, че са ниско токсични и имат депресивно действие.

Като е модифицирана реакцията на Маних са синтезирани други 3-заместени производни, за които е установено е, че имат възбуждащо и аналгетично действие. Изследвана е конфигурацията и предпочетената конформация на синтезирани диастереомерни тиениламино алкохоли, аналози на ефедрина. Тези изследвания представляват интерес като са отбелязани 2 цитата. Биологичните изпитания са показали, че съединенията имат психоторопен ефект (психостимулиращо действие) със значителна ширина, отличаващо се от това на амфетамините и кофеиновите аналози.

3.5. Синтез на 7-заместени пуринови производни

В това направление са разработени два метода за синтез на нови 7-аминоалкил-1,3-пурины и е установена тяхната ниска цитотоксичност.

3.6. Синтез и изследване на 1,2,4-триазолови и 1,3,4-тиадиазолови производни

Синтезирани са голяма група нови диастереомерни алкохоли с триазолов и тиофенов хетероцикл. Определена е тяхната конфигурация и цитотоксичност спрямо миелоиден тумор, като е установено, че някои от тях имат селективно действие (повисока токсичност спрямо раковите клетки), важно свойство за разработване на противотуморни препарати. Тези съединения представляват интерес и с това, че имат стимулиращо имунната система действие и повишават резистентността на организма спрямо раковите клетки. Резултатите са публикувани и са предизвикали интерес сред научната общност с 9 цитата.

Всички работи имат важно достойнства с това, че не се ограничават само със синтеза на нови съединения, а продължават с анализ и изследване на техните свойства и възможности за приложение, при което се потвърждава правилността на целенасочения синтез.

В заключение може да се обобщи, че приносите са в една важна за синтетичната химия, биология и медицина област, като включват новости в науката (нови методи, нови съединения, нови свойства) и възможности за практическо приложение.

Като част от научната и приложна дейност на кандидатката е участието ѝ в научни проекти.

Научни проекти

В материалите по конкурса е представен списък и съответно служебни бележки за участие в 10 научно-изследователски проекта, 7- финансирани от НИС при ХТМУ, един- от КН и 1 от ИОХ при БАН в периода от 1988-2009 година. В 6 от тези договори д-р Маврова е била ръководител на колектива.

Тематиката на тези проекти е в областта на посочените по-горе научни области.

4. Цитати

Показателно за научните приноси на кандидатката и значимостта на научните ѝ изследвания са намерените цитати. Приложен е списък от 63 цитата и съответните публикации, от където се вижда, че те са позитивни. Твърде затрудняващ обаче бе фактът, че не са посочени кои статии се цитират, за да получи четящият едно цялостно и точно впечатление. От този списък следва да не се приемат 3 цитата на статия № 21,

която не е обект на настоящия конкурс (включена в дисертацията на Маврова), № 22 (реферирана информация) и № 63- автоцитат. В материалите по конкурса към списъка на цитатите е направено допълнение, озаглавено “Допълнително забелязани след 27.07.2010 цитати”, без да е отбелязано кои работи цитират, а няма приложения на съответните статии. По тези причини аз не бих могла нито да ги включа към първия списък, нито да ги обсъждам.

Така приемам общият брой намерени цитати за **58**. Всички цитати са от чуждестранни автори в авторитетни списания с импакт фактор или дисертации. Цитирани са **9** от статиите, като най-много 18 цитата има статия № 1, следвана от № 2 14, №3- 11 цитата и т.н.

Независимо от споменатите технически пропуски очевидно е, че както по брой, така и по местата на цитиране (авторитетни списания) този показател напълно съответства на изискванията по настоящия конкурс и е показателен за интереса и значимостта на научните публикации.

5. Педагогическа дейност

Педагогическата дейност на д-р Маврова започва през 1987 г, когато е назначена като главен асистент в катедрата, работи като такава до 08.03. 2010 г. и продължава да работи до настоящия момент като хоноруван асистент, т.е. повече от 23 години.

През този период тя е ръководила лабораторни и семинарни упражнения по няколко дисциплини. Подготвила е учебни програми и е преподавала 10 учебни курса- за инж. химици, бакалаври, магистри и технологичен колеж като:

1. Приложни реакции в органичния синтез; Приложни органични реакции;
2. Анализ и контрол на органични продукти; Анализ и контрол на лекарствени средства;
3. Актуални физиологически активни вещества;
4. Фармацевтични препарати от животински и растителен произход;
5. Лекарствени и козметични форми, контрол и стандартизация;
6. Биологично активни вещества с козметично приложение- за ФСП;
7. Специфични реакции във финия органичен синтез- за колеж

От 1997 г. е титуляр на курса “Приложни органични реакции” (хорариум 55, 45), който води до 2001 г., а от следващата година до сега -“Приложни реакции в органичния синтез” (хорариум 45, 30) за бакалаври. От същата година до сега съвместно с проф. Вл. Божинов чете лекции и ръководи упражнения по “Анализ и контрол на органични продукти” (общ хорариум 45, 27) за бакалаври. В магистърските

програми води самостоятелно дисциплините “Актуални физиологически активни вещества” (30,11), “Фармацевтични препарати от животински и растителен произход” (30,10), “Лекарствени и козметични форми-контрол и стандартизация” (30,10), “Биологично активни вещества с козметично приложение” за ФСП.

В Удостоверение, издадено от деканата на ФХТ при ХТМУ се посочва, че на д-р Маврова като доцент ще ѝ бъдат възлагани лекционните курсове, изброени по-горе (1-5) с хорариум 97.5 ч лекции, които ще бъдат четени през следващите 5 учебни години.

През 2009 г е отпечатан учебник издаден от ХТМУ “*Приложни реакции в органичния синтез*” с автор д-р Анелия Маврова. Учебникът е предназначен за студентите бакалаври от специалността и обхваща 214 страници. В него са обхванати основните теми според учебната програма на дисциплината, като е акцентирано на реакциите, свързани със синтеза на лекарствени средства. Идеята е материалът да разшири познанията по основната дисциплина за специалността “Технология на органичния синтез”, с която започва специализираното обучение и да бъде основа за следващите специализиращи дисциплини. В духа на препоръките към рецензентите (§ 12 .3. 6), като дългогодишен преподавател по ТОС, бих си позволила да направя някои бележки по учебника като например –различия с приетите наименования за някои от реакциите, различни названия за едни и същи реакции или агенти; на стр 80 се казва, че електрофилното заместване в ароматни системи е от втори порядък и че ”в много редки случаи” скоростоопределящ етап е ”отделянето на протона”. Не мога да се съглася с това, защото известно е, че някои от най-прилаганите процеси като халогениране, алкилиране и ацилиране са от трети порядък, като катализаторът участва в уравнението за скоростта, а пък за една от най-широко прилаганите в ОС реакции на сулфониране, в някои случаи и алкилиране, скоростоопределящ етап е именно отделянето на протона (разпаденето на π -комплекса) с наблюдаван вторичен изотопен ефект. Отбелязвам тези несъответствия, защото те създават предпоставка за известно объркване на студентите, изучавали същите реакции и механизми в предишните курсове (Органична химия, Технология на органичния синтез и др). Това би могло да се избегне, ако материалът беше съобразен и с българските учебници отпечатани преди това.

Извън тези бележки учебникът изпълнява предназначението си, като задълбочава и разширява познанията на студентите в областта на синтеза специално на биологично активни съединения.

Д-р А. Маврова е била ръководител на 87 успешно в защитили периода 1991-2010 г дипломанти. Водила е производствени стажове на студенти и е имала средно годишно учебно натоварване 550-600 часа. В периода 1994- 97 г е участвала в Проект по програмата Темпус № 07412 съвместно с 1 български и 3 европейски Университета.

В периода 1994-2008 г гл.ас. Маврова е била отговорник по учебната работа в катедрата, в 2004-2008 г член на факултетния съвет на ФХТ.

Познавам лично д-р Анелия Маврова, като студентка на която съм преподавала, а по-късно като докторантка и асистентка в катедрата. Моите лични впечатления са за човек, който обича професията си на преподавател и изследовател, има много добра научна подготовка, изграден преподавател е, свидетелство за което са уважението на колегите ѝ и авторитетът ѝ пред студентите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Научната продукция на д-р Анелия Маврова напълно отговаря на изискванията по конкурса- достатъчна по обем и качество, в сферата на научната специалност, с ясно очертана тематика, научни приноси, признание в научната общност и възможности за приложение в практиката.

2. Кандидатката има достатъчен и много богат педагогически опит по същата специалност, осигурена учебна лекционна заетост и издаден учебник.

Това ми дава достатъчно основание убедено да препоръчам на членовете на Факултетния научен съвет при Факултета по химични технологии на ХТМУ да присъди на гл.ас. д-р инж. Анелия Ценова Маврова-Попиванова званието “**доцент**” по шифър 03.02.03.

10. 06. 2011 г.

София

Рецензент: 

(проф. дхн Т. Нейчева Константинова)