

## Рецензия

на материалите, представени за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност „професор“ по професионално направление 4.2. „Химически науки“ (Аналитична химия), обявен в Държавен вестник, бр. 64 от 30.07.2024 г. за нуждите на Факултета по химия и фармация при Софийски университет „Св. Климент Охридски“

Рецензент: Наташа Трендафилова, проф. д-р ИОНХ-БАН (пенсионер)

Единствен кандидат в настоящия конкурс за заемане на академичната длъжност „професор“ е доц. д-р **Анифе Исмаилова Ахмедова**, *Author ID: 6506498415(SCOPUS)*, *Researcher ID: A-7002-2012 (Web of Science)*, *ORCID ID: 0000-0002-6288-648X*.

За участие в настоящия конкурс, доц. д-р Ахмедова е представила всички необходими документи, указани в Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение. Документите са в съответствие с Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Софийски университет, както и с Препоръчителните критерии на Факултета по химия и фармация за професионално направление 4.2. „Химически науки“.

Доц. д-р Ахмедова завършва Факултета по Химия на Шуменски Университет „Епископ Константин Преславски“ в 1998 г. с диплома за ОКС „магистър“ по специалност „химия“ и професионална квалификация „химик-органик“. В 2003 г., тя защитава дисертация за придобиване на образователната и научна степен „доктор“ по научната специалност Аналитична химия във Факултета по Химия и Фармация на Софийски университет. Научната ѝ кариера продължава в катедрата по Аналитична химия, където последователно заема академичните длъжности „асистент“ (2004), „главен асистент“ (2006) и „доцент“ (2012). Доц. д-р Ахмедова печели 4 престижни международни стипендии (Marie-Curie Fellowship (Doctoral Network), Alexander von Humboldt (Stability Pact), DAAD, MIF (Matsumae International Foundation)) и провежда редица успешни специализации в Университетите на Флоренция (2002), Саарбрюкен (2005-2006-2011), Барселона (2019), Загреб (2023) и Атина (2023), както и в Медицинския Университет на Любек (2004), Медицинския Университет на Варшава (2009), Токийския технологичен институт (2013) и Политехническият Университет на Гданск (2018).

Преподавателската дейност на доц. д-р Ахмедова е обвързана изцяло с нейните научни изследвания и е по темата на настоящия конкурс. Тя е лектор по дисциплините „Аналитична химия“, „Бионеорганична химия“, „Координационна химия“, „Биокоординационна химия“, „Фотохимия“ и „Координационни съединения в медицината“. Доц. д-р Ахмедова е била съръководител на един докторант и научен консултант на други двама, ръководител на две дипломни работи на студенти от ФХФ-СУ, ръководител на магистърска програма „Биоаналитична и бионеорганична химия“ и съръководител на магистърска програма „Интелигентна аналитика“.

В качеството на международно признат експерт в областта на своите научни изследвания, доц. д-р Ахмедова е била оценител на проекти към ЕК за Постдокторантски стипендии към Дейности по Мария Склодовска Кюри (Marie Skłodowska-Curie Actions, MSCA-IF (2019, 2020), на проект по програмата на European Research Council (2016), на проекти към MSCA-COFUND на Университет Комплутенце, Мадрид (2021), на проекти към Националния фонд Научни изследвания (от 2018) и към Университетския фонд Научни изследвания (2017-2020). Доц. д-р Ахмедова е била външен оценител на дисертация за научната степен „доктор“ на *Mirco Scaccaglia* от Университета на Парма, Италия, както и рецензент на повече от 100 научни публикации в международни научни списания: *ChemComm*, *ChemSci*, *NewJChem*, *PCCP*, *Frontiers in Chem*, *JMedChem*, *OpenChem*, *JMolStr*, *JCoordChem*, *MendeleevCommun*, *MonatshefteChemie*, *BulgChemCommun*. Тя участва многократно като член в научни журита по конкурси за заемане на академични длъжности (14 броя) и за присъждане на научни степени (4 за ОНС „доктор“ и 1 за „доктор на науките“), била е съорганизатор на редица национални и международни научни форуми.

Административната дейност на доц. д-р Ахмедова съпътства голяма част от академична ѝ кариера във ФХФ-СУ. Тя е била ръководител на Катедра Аналитична химия (2020-2024) и член на ФС на ФХФ (2015-2019), член е на Съюза на химиците в България, на Международното дружество по биологична неорганична химия, на Асоциацията на Мария Кюри стипендиантите, на комисията към МОН за международен обмен на български докторанти, специализанти, преподаватели и изследователи (2024), тя е съосновател и член на Българската секция на МСАА (Marie Curie Alumni Association) и неин председател (2018-2020, 2022-2024), както и представител на България в програмния комитет на програмата за научно финансиране към ЕК (Дейности по Мария Склодовска Кюри (2021-2024). Заемането на тези отговорни позиции в български и международни научни структури е доказателство за експертните и организационните качества на доц. д-р Ахмедова и е израз на високото доверие, което тя е спечелила в научните среди през годините.

Научната продукция на доц. д-р Ахмедова включва 45 научни публикации, които според базата данни *Scopus* са цитирани 411 пъти (без самоцитирания). Резултатите от нейните научни изследвания са представени на 92 научни форума с 30 устни доклада и повече от 10 лекции в чужбина, на годишните конференции на ФХФ на СУ (Климентови дни) и лекторията за учители по природни науки. Редица от своите научни теми, доц. д-р Ахмедова разработва в рамките на научни проекти: тя е била ръководител на 6 научно-изследователски договора с Националния ФНИ, на 4 договора с ФНИ на СУ и участник в още 20 национални и международни проекти.

За участие в настоящия конкурс, доц. д-р Ахмедова е избрала 20 научни статии, които са публикувани в международни научни списания, реферирани и индексирани в базите данни *Scopus* и *Web of Science* (с изключение на една). По квартали на списанията, в които са публикувани статиите, разпределението е както следва: Q1 - 9, Q2 - 4, Q3 - 4 и Q4 - 2. В 11 от представените научни статии, доц. д-р Ахмедова е първи автор, а в 16 тя е автор за

кореспонденция. Броят на цитатите върху публикациите включени в конкурса е 203, а h-индексът е 9. С тези наукометрични показатели, доц. д-р Ахмедова изпълнява и по всички показатели надвишава минималните национални изисквания по чл. 26 от ЗРАСРБ и тези на Факултета по химия и фармация на Софийски университет при заемане на академичната длъжност „професор” по професионално направление 4.2. „Химически науки“.

Основна цел на проведените от доц. д-р Ахмедова изследвания е синтез, структурно, спектроскопско и биологично охарактеризиране на нови координационни съединения и органични молекули/лиганди. 11 публикации представят структурата и свойствата на метални комплекси, 7 описват органични вещества, а 2 са обзорни. Крайната цел при всички изследвания е изясняването на структурата и намирането на корелации структура-свойства (биологични, оптични), които да послужат при изследването на сходни класове химични съединения и така да улеснят дизайна на нови обекти с подобрени приложни характеристики. За охарактеризиране на получените нови системи са проведени детайлни структурни (XRD), спектрални (ИЧ, ЯМР, ЕПР, УВ-Виз, Мьосбауерови спектри), биохимични и микроскопски анализи. Специално внимание заслужават проведените от доц. д-р Ахмедова квантово химични изчисления, тъй като те разглеждат процесите и структурите на изучаваните обекти на атомистично ниво и чрез надеждно изчислените параметри на геометричната и електронната структура дават коректно обяснение на наблюдаваните структурни и спектрални характеристики и на свързаните с тях процеси на тавтомеризация и комплексообразуване. В хода на изследванията са построени физически коректни теоретични модели на изучаваните системи, които са оптимизирани в процеса на молекулното моделиране с изчислителни методи, доказали своя потенциал за предсказване на структури на метални комплекси и лиганди.

Освен научните статии, за участие в настоящия конкурс, доц. д-р Ахмедова е представила и Хабилизационен труд на тема: „*Синтез, структура и фармакологична оценка на противотуморната активност на координационни нанокapsули и комплекси на Pt(IV)*”. Той е написан на 54 страници и включва 28 фигури/схеми и 5 таблици, които добре илюстрират получените резултати и спомагат за тяхното възприемане и правилно разбиране. Хабилизационният труд се основава на 5 публикации, всичките публикувани в списания с висок импакт фактор от категория Q1. Резултатите по темата на Хабилизационния труд са представени на 11 национални и 6 международни форума, цитирани са над 97 пъти и това е неоспоримо доказателство за тяхната актуалност, значимост и качество. Следва да бъде подчертано, че изследванията на доц. д-р Ахмедова върху противораковата активност на описаните супрамолекулярни координационни капсули са пионерни в много аспекти. Нейните първи резултати са забелязани в международната литература и тя е била поканена да напише обзорна статия за *Frontiers in Chemistry*, в която да представи развитието на научните изследвания по темата. В тази обзорна статия, доц. д-р Ахмедова описва наличните до тогава данни за противоракова активност на метало-супрамолекулярни системи, като представя 30 броя структури, за които има налични данни за цитотоксичност и химическа стабилност.

В Хабилизационния труд са представени данни за синтеза, структурното охарактеризиране и противотуморната активност на нов клас координационни капсули на Pt(II) и Pd(II), както и комплекси на Pt(IV). В изследванията е приложен интердисциплинарен подход за охарактеризиране, който включва използването на различни методи и техники за химичен синтез, спектрален, биохимичен и *in vitro* фармакологичен анализ върху клетъчни линии. Описани са *in vitro* изследвания с микроскопски анализи (ТЕМ, флуоресцентна микроскопия), спектрални, биоаналитични и електрофоретични техники. Направена е оценка на цитотоксичността и на реакционната способност на новите комплекси на Pt(IV) чрез ЯМР изследвания на химичните взаимодействия на комплексите с биологични редуктори. Представени са количествени *in vitro* данни: за действието на новите комплекси на Pt(IV) върху различни биохимични процеси в третираните туморни клетки (протеомен анализ), за механизмите на противотуморното действие, за степента на навлизане на платина в туморните клетки и разпределението ѝ в различни клетъчни фракции (ИСП-МС анализ и клетъчно фракциониране), за физиологичните и морфологични последици от третирането на туморните клетки с новите комплекси на Pt(IV).

#### *Научни приноси и резултати в публикациите на Хабилизационния труд*

Основен принос по темата на Хабилизационния труд е синтезирането на нов клас координационни капсули на Pt(II) и Pd(II) с бис-пиридино-антраценови лиганди, както и проведения пълен скрийнинг на противотуморната им активност. Установена е зависимост на противотуморната активност от структурни характеристики, вида на свързващия метален йон (Pt(II), Pd(II)) и наличието на молекули-гости в кухината на капсулите. Регистрирана е значително по-висока активност на капсулите от тази на цисплатин върху чувствителните и резистентните туморни клетки и до 5 пъти по-добра селективност към ракови клетки.

Установена е цитотоксичността на капсулите със или без включени в кухината им молекули-гости (кофеин или пирен). Намерено е, че в зависимост от вида на молекулата-гост, капсулите могат да намалят съществено своята цитотоксичност (пирен), поради повишаване на стабилността им. Установена е зависимост между цитотоксичното действие на капсулите и кинетиката на взаимодействието им с глутатион, според която „отварянето“ на капсулите е активизиращият етап, определящ цитотоксичното им действие.

Изследван е механизмът на противотуморно действие на Pt(II) и Pd(II) капсулите върху суспензионни (левкемични) и адхерентни туморни клетки (колоректален карцином), и върху такива с изразена резистентност към химиотерапия. Оценена е степента на синергично действие на капсулите при комбинирано третиране с куркумин.

Важен принос в изследванията по темата на Хабилизационния труд е оптимизирането на условията за сложен многостъпков синтез на два нови пирен-съдържащи комплекса на Pt(IV), чиято структура и стабилност са предсказани с ИЧ и ЯМР спектроскопии. Установени са условията за редукция на комплексите в присъствие на биоредуктори (глутатион, аскорбинова киселина, глюкоза). Доказано е, че комплексите остават стабилни

в присъствие на глутатион и глюкоза, докато аскорбиновата киселина е биоредукторът, който ги редуцира до цитотоксичните Pt(II) аналози ( $^{195}\text{Pt}$  ЯМР).

Установена е антитуморната активност на комплексите на Pt(IV) върху 10 вида човешки туморни клетъчни линии. Намерено е, че комплексът с един пиренбутиров заместител показва по-висока противотуморна активност от цисплатин, достигаща до наномоларни концентрации. Важен резултат от изследванията е, че комплексите са проявили токсичност и към клетки резистентни на химиотерапия с цисплатин и доксорубицин, което ги прави по-добри кандидати за терапия при ракови заболявания.

Установено е, че по-високата цитотоксичност на някои от пирен-съдържащи комплекси на Pt(IV) (в сравнение с цисплатин), корелира много добре с данни за степента на навлизането на платина в раковите клетки (HL-60 и HT-29) третирани с моно- и бис-заместените пиренбутирови Pt(IV) комплекси. Обяснена е разликата във фармакологичния профил на двата комплекса, отчитайки морфологичния вид на клетките и разликата в реакционната им способност в присъствие на аскорбинова киселина.

Осветлен е механизъмът на цитотоксичното действие на два от комплексите в изследваната серия, с които са третирани ракови клетки HL-60 (протеомен анализ). Установена е ясна тенденция в степента на индуцираните протеомни промени като най-изразен модулиращ ефект проявява моно-пиренбутировият комплекс, следван от бис-пиренбутировият комплекс и цисплатин.

Научните публикации извън Хабилитационния труд са посветени на синтез и определяне на структурата на метални комплекси и техни лиганди, на изучаване на техните спектрални характеристики и възможни тавтомерни равновесия. В редица статии са представени кристалографски данни, а в други, структурният анализ е проведен чрез комбиниране на спектроскопски и теоретични данни. Оценявам много положително и уместно използването на квантово химични изчисления за предсказване на молекулни и периодични структури, за анализ на експерименталните спектроскопски данни (ИЧ-, ЯМР-, ЕПР- и Мьосбауерови спектри) и за обяснение на наблюдаваните процеси на комплексообразуване и тавтомеризация. Квантово химичните изчисления, проведени от доц. д-р Ахмедова са изпълнени с разбиране и коректно и са допринесли съществено за правилното интерпретиране на спектроскопските данни, както и за установяване на начина на координиране на лигандите и за уточняване на координационния полиедър в металните комплекси в случаите когато липсват кристалографски данни. По тази причина считам, че освен приноси към бионеорганичната химия и структурния анализ, доц. д-р Ахмедова има приноси и към изчислителната координационна/неорганична химия, тъй като тя успешно демонстрира възможностите на изчислителните методи за предсказването на структури и спектроскопски свойства на метални комплекси, за намирането на корелации спектри-структура и за обяснение на редица комплексообразователни процеси и тавтомеризация.

*Научни приноси и резултати в публикациите извън Хабилитационния труд*

Синтезиран и охарактеризиран (спектроскопски и с DFT/TDDFT) е бицикличен хекса-амино лиганд (*Саркофагин*), подходящ хелатор за Cu(II) йони. Изследван е потенциала на медта като най-подходящ елемент за радиофармацевтична тераностика. Изследванията ще подпомогнат дизайна и синтеза на подходящи бифункционални хелатори за Cu(II), които да осигурят получаването и стабилността на мед-съдържащи системи за радиотераностиката.

С квантово химични изчисления на DFT/M06/6-31G(d,p)/(LanL2DZ) ниво на теорията е охарактеризиран структурно комплекс на Mo(VI) с полипропилен-иминов дендример от второ поколение, DAB-G2-PPI-(NH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>. Предсказана е структурата на пет-координиран цис-диоксо Mo(VI) комплекс с тридентатните дендримерни фрагменти.

Чрез комбинирано спектроскопско и квантово химично разглеждане (DFT) и молекулно моделиране на над 10 вида моделни комплекси са предсказани най-вероятните структури на Pt(II) и Cu(II) комплекси на (дитио)хидантоини с флуоренов спиро-5-заместител. За Pt(II) комплексите е предсказано мостово координиране на лигандите с образуване на димерни комплекси със състав M<sub>2</sub>L<sub>4</sub>. Структурните изследвания за комплексите на Cu(II) с флуорен-съдържащи хидантоини са подкрепени с ЕПР измервания, *аб иницио* и DFT квантово-химични изчисления за обяснение на различната химическа реактивоспособност на хидантоиновия лиганд и неговите тио- и дитио- аналози. Теоретично изчислените стойности за A-тензорите и g-факторите на комплексите са потвърдили предложените структури.

С детайлни квантово химични изчисления (DFT) и Мъосбауерови спектри при различни температури, е изяснена структурната организация на комплекси на 2-ацетил-1,3-индандион с Fe(II). Структурните характеристики на Ni(II) комплекси с 2-ацетил-1,3-индандион са изучени с рентгенова дифракция и DFT молекулно моделиране, което е показало, че стерични пречения възпрепятстват желаната циклизация.

Изучена е надмолекулната организация на четири дитиохидантоини (димери и тримери). Чрез квантово химични изчисления (DFT) на периодични структури и константите на ядрено-магнитно екраниране (GIPAW), са установени корелации „периодична структура – ЯМР параметри“, които са използвани за предсказване структурата на дитиохидантоина.

С помощта на квантово химични изчисления (DFT) на серия 2-заместни имидазолови алдехиди и алкохоли и данни за пълния енергетичен профил на възможните тавтомерни и ротамерни форми е обяснено ЯМР спектралното им поведение в разтвор. Демонстриран е потенциала на ЯМР спектроскопията в твърдо състояние за решаване на структурни проблеми от динамичен характер.

С квантово химични изчисления (DFT) на възможните тавтомерни форми в основно и възбудено състояние, са обяснени налични структурни и спектроскопски данни (ИЧ, ЯМР, УВ-Виз) за 2-пиридил заместен фенален-1,3-дион. Енергетичният профил на процесите на

тавтомеризация в основно и възбудено състояние успешно предсказва експериментално определената фотостабилност.

Изучена е тавтомерията на 4,4'-дихидрокси-1,1'-нафталдазин чрез УВ-Виз спектроскопия в стационарно състояние и флаш фотолиза с висока разделителна способност, както и с квантово химични методи (HF и DFT). Спектроскопските и теоретичните данни предсказват диолната форма като преобладаващ тавтомер. Коректно е приложен супермолекулен-PCM подход за експлицитно отчитане на ефекта на разтворителя, с което са потвърдени експерименталните данни, показващи едновременно присъствие на трите тавтомера в разтвор. Оценени са енергиите на възбуждане (TDDFT/B3LYP/6-31G\*\*), които са потвърдили направените отнасяния.

Научните публикации и Хабилитационният труд на доц. д-р Ахмедова са оригинални научни разработки, в които не се открива плагиатство.

**Заключение.** Доц. д-р Анифе Ахмедова е успешен учен с ясно оформен профил и научни интереси. Тя притежава висока научна квалификация и потенциал за стойностни научни изследвания в областта на бионеорганичната химия, структурния анализ, спектроскопията и изчислителната химия. Специално внимание заслужават пионерните ѝ изследвания на противораковата активност на супрамолекулярни координационни капсули на Pt(II) и Pd(II), както и комплекси на Pt(IV). В същото време, изследванията на доц. д-р Ахмедова върху структурата и свойствата на голям брой координационни съединения и лиганди впечатляват с изчерпателност, комплексен подход и убедителни резултати. Доказването на новите съединения и определянето на тяхната структура и свойства е проведено с подходящи инструментални техники (ЯМР, ИЧ, ЕПР, УВ-Виз, Мьосбауерова спектроскопия) и квантово химични методи (HF, DFT, TDDFT, периодични DFT), а движещата роля на доц. д-р Ахмедова при тези изследвания е безспорна. Трябва да се отбележи, че тя познава в дълбочина възможностите на изброените инструментални и квантово химични методи и в представените изследвания ги е приложила много успешно за структурен анализ и за обяснение на наблюдаваните спектроскопски свойства и процеси. Тези познания и умения ѝ позволяват да инициира и провежда научни изследвания в авангардни за съвременната наука тематика, които са оценени по достойнство в международната научна литература. Нейните научни трудове, Хабилитационен труд, данни за преподавателска, административна и експертна дейност, ръководство и участия в научни проекти и научни форуми, мотивират моята изцяло положителна оценка на научна ѝ дейност и ми дават основание убедено да гласувам „за“ избора на доц. д-р Анифе Исмаилова Ахмедова на академичната длъжност „професор“ във Факултета по химия и фармация при Софийски университет „Св. Климент Охридски“ по професионално направление 4.2. „Химически науки“, научна специалност „Аналитична химия“.

Ноември, 2024 г.  
София

Рецензент:  
Наташа Трендафилова