

## РЕЦЕНЗИЯ

от доц. Иванка Петкова Пенчева – Ел Тиби, Фармацевтичен факултет към Медицински университет – София, катедра „Фармацевтична химия“, външен член на научното жури, съгласно Заповед № РД-28 / 05.02.2021 г. на Ректора на Университет „Проф. д-р Асен Златаров“, гр. Бургас и Протокол № 2 / 02.04.2021 г. на Научното жури

ОТНОСНО: Конкурс за заемане на академичната длъжност ДОЦЕНТ в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.3. „Фармация“, научна специалност „Фармацевтична химия и фармакогнозия“ за нуждите на обучението в специалност „Помощник-фармацевт“, катедра „Фармация“, Медицински колеж към Университет „Проф. д-р Асен Златаров“, гр. Бургас (обявен в ДВ, бр. 105/11.12.2020 г.).

До участие в конкурса е допуснат единственият кандидат гл.ас. Стефан Ванев Харков, дф.

### **Общи данни:**

Гл.ас. Стефан Ванев Харков е роден в гр. Бургас през 1986 г. През 2005 г. завършва средно образование в гимназия за чужди езици „Васил Левски“, гр. Бургас, а висше образование – специалност магистър фармацевт в Лвовски национален медицински университет „Данило Галицки“, гр. Лвов, Украйна. От 2010 до 2014 е докторант към катедра „Фармацевтична, органична и биоорганична химия“ на същия университет. На 11.04.2014 след защита придобива научната степен „доктор“, специалност „Фармацевтична химия и фармакогнозия“. Кариерното развитие на кандидата е както следва - от 26.09.2016 – 13.02.2018 е асистент към Медицинския колеж на Университет „Проф. д-р Асен Златаров“, гр. Бургас, а от 14.02.2018 и до момента - гл. асистент. Към настоящият момент доктор Харков заема и административен пост – зам. директор на Медицинския колеж. Владее писмено и говоримо английски (отлично), полски (отлично) и руски (отлично) езици. Общият трудов стаж на Стефан Харков като преподавател към настоящата дата е малко над 4 години и 6 месеца.

### **Учебно-преподавателска дейност:**

Гл.ас. Стефан Ванев Харков участва в провеждането на лекции и упражнения по дисциплините Фармацевтична химия, Фармакогнозия и Технология на лекарствата с биофармация, както и на учебни практики за студенти редовно обучение, специалност „Помощник-фармацевт“, ОКС „Професионален бакалавър“. Общата учебна натовареност, съгласно предоставената справка за предходните 4 академични години, е 2589 часа за обучение на при нормативен минимум 1440 часа (179.79 %).

Безспорен *методичен принос* на гл.ас. Стефан Харков е и разработването на програми за студенти редовно обучение специалност „Помощник-фармацевт“, ОКС „Професионален бакалавър“ и специалност „Химия на козметичните и повърхностно активните вещества“, 4.2. Химически науки, ОКС „Бакалавър“ към Медицински колеж на Университет „Проф. д-р Асен Златаров“. Представените програми са пет - „Фармацевтична химия“, „Химия на лекарствените средства“, „Фитотерапия и козметология“, програма за учебна практика и за преддипломен стаж.

Личното ми становище е, че кандидатът има широк потенциал в това направление и трябва да продължи с разработването на съвременни учебни програми както за лекции, така и за практически упражнения.

За недългия срок като преподавател, гл.ас. Харков е имал аудиторни занятия по редица дисциплини - Фармацевтична химия, Фармакогнозия, Технология на лекарствата с биофармация, както и Учебна практика и преддипломен стаж. Това води до натрупване на опит като преподавател и утвърждаване като такъв. Не е отбелязано научно ръководство на кръжочници и дипломанти. Препоръчвам на гл.ас. Харков да активизира извънаудиторни занимания, което би подобрило нивото на обучение по съответната дисциплина.

При доктор Харков областта на научните интереси и постижения съвпада с профила на конкурса – той е преподавател с владение на съвременни теоретични и практически познания в областта на фармацевтичната химия. Основание за това твърдение ми дава неговият опит, натрупан от научната дейност, който е в помощ на преподавателската работа, а именно – усвояване на методи за синтез и охарактеризиране на вещества с потенциална биологична активност.

### **Научно-изследователска дейност:**

За оценка на научно-изследователската си дейност, гл.ас. Харков е представил 24 публикации, разделени от него в две групи – публикации по Фармакогнозия (4 бр.) и публикации по Фармацевтична химия (20 бр.). Статиите също така са разпределени, съгласно ППЗРАСРБ на Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ (Табл. 2, Брой точки по показатели) към показатели В.4. Научни публикации в издания, които са реферирани и индексирани в световно известни бази данни с научна информация – 11 бр., Г.7. Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световно известни бази данни с научна информация (Scopus, Web of Science) – 4 бр. и Г.8. Публикации и доклади, публикувани в нереперирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове – 9 бр. Съгласно справката от кандидата от база данни Scopus са представени общо 4 цитирания в специализирани издания, като реално те са многократно повече. а *h*-индексът е 7. Препоръчвам отбелязването на всички цитати, защото те са добър отзвук за значимостта на резултатите.

Съгласно ППЗРАСРБ, кандидатът доктор Харков изпълнява минималните изисквания за заемане на академичната длъжност „Доцент“ като общ брой точки от показателите – 433 точки (табл. 1), а също отговаря и по съответните показатели А (50 т.), В.4. (101 т.), Г (222 т.) и Д (60 т.)

Не може да бъде пропусната голямата активност на гл.ас. Стефан Харков относно научно-изследователските договори – има участие в 5 завършени вътрешноинституционални договори към научноизследователския сектор / институт на Университет „Проф. д-р Асен Златаров“.

Основните приноси на гл.ас. Стефан Харков могат да се обобщят в две основни направления:

1. Фармацевтична химия с подгрупи:

- Синтез на вещества с потенциална биологична активност,
- Охарактеризиране на синтезираните вещества,
- Определяне на фармакологична активност на новосинтезираните съединения.

2. Фармакогнозия.

Първото направление е това, в което доктор Харков концентрира своите изследвания и работи най-много като делът на публикуваните научни резултати е най-голям. Също така, това е направлението, за което се декларират основните научно-приложни приноси, с които съм съгласна. Кандидатът е синтезирал редица нови съединения, съдържащи тиазолидин, пиразолин и изатин - (5,7-диметил-2-оксо-тиазоло [4,5-б]пиридин-3-ил)-оцетна киселина хидразида, N3 заместени производни на 4-иминотиазолидин-2-он, N3 заместен 5,7-диметил-6-фенилазо-3Н-тиазоло[4,5-б]пиридин-2-он, хибриди на изатин-пиразолин и конюгати на базата на изатин с тиазолидинов остатък. В синтеза са използвани ефективно последователно подбрани органични реакции, които са довели до разработването на оптимални условия за конструиране на нови съединения с кондензирани хетероциклени системи с добри добиви, както и получаване на съединения с определен фармакологичен профил по предварително зададени фрагменти.

Новите съединения са охарактеризирани с помощта на ЯМР спектроскопия, елементарен анализ и чрез определяне на температура на топене. Спектралните данни са интерпретирани коректно, методиките са описани точно, при елементарния анализ има отлична съпоставимост между изчислени и намерени стойности.

Основната ми препоръка е в необходимост от по-обстойно изследване на чистотата на новополучените съединения и доказване на сродни вещества и примеси от изходни и междинни продукти чрез високоразрешителни методи, а именно ТСХ и ВЕТХ. Такива не са използвани в представените публикации.

Аналитичен метод – ИЧ-спектрометрия, е използван при изследване на промените в минералната и органичната матрица на твърди зъбни тъкани. Методът е с висока степен на специфичност, адекватен, коректно приложен и за мен неговото използване може да се окачестви като практически принос.

В направление Фармацевтична химия са публикувани няколко обзорни статии, в които се обсъждат основни синтетични подходи за получаване на фармакологично перспективни производни на 1,3,4-тиадиазола и 1,3,4-оксадиазола; систематизират се теоретични и експериментални данни относно методите за кондензиран синтез на тиазолохиназолини и тиазолопиримидини, очертани като фармакофори с разнообразна

биологична активност, както и проучване за хибриден подход – получаване на биологично активни съединения, съставени от няколко фармакофора със синергичен ефект (4-тиазолидинони с пиразолинов или бензотиазолов фрагмент с противотуморен потенциал). Проучванията в обзорните статии имат връзка със стратегията на синтетичните изследвания и очертаване на целите и са безспорно приноси от научната продукция на кандидата, но дефинирането им като фундаментални, според мен, е неточно, те са по-скоро теоретични.

Към направление Фармацевтична химия бих отнесла и два от научно-изследователските договори - № 2 и 4, където доктор Харков продължава своите изследвания за получаване на ниско токсични новосинтезирани съединения (хидразидни и хидразонни производни) и ограничаване на токсичното действие на антибиотици чрез имобилизиране в структурата на хитозан. Участието и работата на кандидата в тези договори оценявам положително, тъй като високата токсичност на лекарствата често води до нежелани ефекти, ограничаване или спиране на терапията.

Литературните изследвания предполагат повишен интерес към биологичната активност на кондензираните хетероциклични системи, съдържащи тиазOLIDIN и исатин. Това определя и изследване на фармакологичната активност на новополучените съединения и допълва синтетичните изследвания. За целта гл.ас. Харков използва:

- DPPH метод за определяне на антиоксидантната активност на нови N3 заместени производни на 4-иминотиазолидин-2-он *in vitro* (отчита се по-висока антиоксидантна активност на някои от синтезираните съединения), както и серия от N3 заместени 5,7-диметил-6-фенилазо-3H-тиазоло [4,5-b] пиридин-2-он новосинтезирани производни;
- Определяне на противовъзпалително действие на нови тиазоло [4,5-b] пиридинови производни чрез тестване върху индуциран от карагенин оток на плъх (отчита се силно противовъзпалително действие на някои производни, надвишаващо това на диклофенак);
- Определяне на противотуморна активност на новосинтезирани съединения, съдържащи исатин чрез тестване върху клетъчни линии от вида NCI60. Един от производните конюгати на исатин с пиразолин е показал селективно влияние върху клетъчна линия на левкемия, а конюгати на исатин с тиазолидин

- инхибиращо действие със средни стойности върху клетъчна линия SR левкемия;
- Определяне на антитуморна активност чрез скринингов метод *in vitro* на производни на 4-тиазолидин (5-арилден-2-амино-4-тиазолидинони производни; некондензирани системи с тиазолидин и пиразолин; кондензирани производни с тиазолотиопиранов фрагмент). Изследвана е селективността на ефектите на тестваните съединения върху определени видове ракови клетки и е проведено сравнение на антитуморната активност на съединенията с известни антитуморни агенти чрез COMPARE анализ.

Синтезът на нови съединения, съдържащи тиазолидин, пиразолин и исатин и проучванията за определяне на биологичната им активност оценявам като новост в науката и изходна точка за разработването на нови лекарства.

Всичко това затвърди личното ми убеждение, че гл.ас. доктор Харков е завършен и на добро ниво изследовател в областта на фармацевтичната химия. Кандидатът владее широк спектър съвременни синтетични подходи, способност за анализ и интерпретация на данните, както и прецизност в научните изследвания.

По направление 2 – Фармакогнозия, кандидатът гл.ас. доктор Харков е представил 4 публикации, които заемат неголям дял от научните разработки – 16.6 % . Те касаят изследванията на анатомичната структура на коренищата и корените на *Geum urbanum* L., фитохимично проучване на различни екстракти от представителите на род „*Geum*“, изследването на антимикробната активност на фитопрепарат – настойка, получена от корените и коренищата на растението „Градско омайниче“ и морфологично, анатомично и фитохимично проучване на *Punica granatum* L.

Моето лично мнение е, че изследванията са непълни, необходимо е по-ясно структуриране при описанието, по-сOLIDни научни доказателства, които да отговорят на заявените цели, по-пълно литературно проучване. При фитохимичното проучване на биологично активни вещества от различни екстракти на род „*Geum*“ не е представено описание на експерименталната част, използваните методи са ТСХ за идентичност и титриметричен и УВ-спектрофотометричен за количествено определяне. Методите не са

описани добре, отличават се с много ниска специфичност и не са подкрепени с валидиране и тест за пригодност на ТСХ, има терминологични неточности и грешки. Искрената ми препоръка е кандидатът да разшири и прецизира своите изследвания в тази насока, за да се отдиференцират по-добре приносите.

Запознаването ми с досегашната изследователска работа на гл.ас. Стефан Харков ми позволява да направя някои препоръки, а именно - публикуването на научните резултати да е в журнали с импакт фактор, което би било от огромно значение за нивото на бъдещата му работа, а също да работи с кръжочници, дипломанти и докторанти по теми от своята област. Не е за пренебрегване и ръководството на някои институционални и дори международни научни проекти.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящият конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент“ се явява като единствен кандидат гл.ас. доктор Стефан Харков с научна продукция, отговаряща на критериите на ЗРАСРБ и ППЗРАСРБ на Университет „Проф. д-р Асен Златаров“. Важно е да се подчертае, че кандидатът е придобил висока квалификация като специалист в областта на фармацевтичната химия, а именно – владее методите за синтез на вещества с потенциална биологична активност, тяхното охарактеризиране и изследване на фармакологична активност. По тази причина участието на доктор Стефан Харков е достатъчно убедително и предлагам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват „за“ присъждането на академичната длъжност „доцент“ на гл.ас. Стефан Ванев Харков.

София

Член на Научното жури:

20.04.2021

/доц. Иванка Пенчева – Ел Тиби/