

РЕЦЕНЗИЯ

от д-р Снежанка Методиева Бакалова,
доцент в Институт по органична химия с Център по фитохимия - БАН

на дисертационен труд за присъждане на научна степен „доктор на науките“
в област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“
професионално направление 4.2. „Химически науки“,
научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично
активни вещества“

Автор: доц. д-р Ваня Николова Мантарева - Институт по органична химия с
Център по фитохимия - БАН

Тема: „Фталоцианинови фотосенсибилизатори за фотодинамичен метод при
лекарствена резистентност“

1. Предмет на рецензиране

Със заповед № РД-09-114/17.05.2021год, на Директора на ИОХЦФ-БАН във връзка с процедура за защита на дисертационния труд за придобиване на научна степен „Доктор на науките“ на доц. д-р инж. Ваня Николова Мантарева бях определена за член на научното жури във връзка с процедура по придобиване на научната степен „доктор на науките“ по професионално направление 4.2 „Химически науки“, научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“. На първото заседание на научното жури, състояло се на 27.05.2021 г. беше решено аз да изготвя рецензия.

Представеният от доц. д-р Ваня Николова Мантарева комплект материали на хартиен и/или електронен носител е в съответствие със Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение и Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ БАН, и отговаря на критериите на ИОХЦФ-БАН за придобиване на научната степен „Доктор на науките“.

Дисертантът е приложил 21 публикации. Резултати от научните изследвания са представени на 12 научни форума у нас и в чужбина.

2. Кратки биографични данни

Ваня Николова Мантарева е родена на 21.11.1966 год. в гр. София, България. През 1990 год. завършва ВХТИ (сега Химикотехнологичен и металургичен университет, ХТМУ) и придобива квалификация магистър, инженер-химик. От 1991 год. досега работи в ИОХЦФ-БАН в областта на биоорганичната химия. През 1998 год. защитава дисертация на тема „Zn(II)-2,3-нафталоцианинови комплекси като фотосенсибилизатори за фотодинамична терапия на тумори“ под ръководството на ст.н.с дбн Мария Шопова и проф. д-р Дитер Вьорле. През 1999 год. ВАК ѝ присъжда образователната и научна степен Доктор. В периода 1999 – 2003 г. провежда научни изследвания като стипендиант в Института по макромолекулярна химия на

Университета в Бремен, Германия, Университета в Луйфил, Кентъки, САЩ и Автономния университет в Мадрид, Испания. Тези специализации водят до разширяване на научния ѝ кръгзор и опит. От 2005 год. досега провежда самостоятелни научни изследвания в ИОХЦФ-БАН. През 2014 год. ѝ е присъдена академичната длъжност Доцент. Била е ръководител на дипломанти, както и на един успешно защитил докторант (Мелиха Алиосман, 2019 г.). Член е на колектива на три текущи проекта с Фонд научни изследвания по конкурси за фундаментални научни изследвания, като на един от тях е ръководител. Участвала е в колектива на един приключил проекта с Фонд научни изследвания. Била е ръководител на проект за двустранно сътрудничество между БАН и TÜBİTAK, Турция. Изброените проекти са свързани с темата на настоящата дисертация. Има богат опит в съвместната работа с колеги от други научни специалности. Владее много добре английски език.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Основните цели и резултати на дисертационния труд са във важна и перспективна научна област и са продължение на традиционната научна тематика на групата по фотодинамична терапия (ФДТ) в ИОХЦФ – БАН, която започва да се развива в България в началото на 80-те години на миналия век от известните учени Мария Шопова и Николай Генов. Ваня Мантарева е успяла да я разшири и развие в съответствие със новите съвременни тенденции в областта. Тематиката определено все още е много актуална. В наши дни ФДТ се използва както за диагностика и лечение на туморни заболявания, така и за контрол и пречистване на околната среда (въздух, отпадни води, дезинфекция на повърхности и др.). Има данни за приложение на антимикробната ФДТ и в контрола на КОВИД-19. Конкретните задачи, поставени в представения дисертационен труд са свързани със дизайн и дериватизация на фталоцианини, синтез и изследване на техни нови комплекси, подходящи за фотодинамични приложения както за туморна диагностика и лечение, така и за антимикробиални приложения свързани с пречистването на отпадни води. Научната тематика е комплексна и изисква участието на учени от различни специалности – химия, фотофизика, биофизика, биология и др. Прави много добро впечатление, че освен с изтъкнати български учени доц. д-р Мантарева има колаборация и с известни чуждестранни специалисти от Техническия университет (Гебзе, Турция), Саратовския държавен университет (Русия), Саратовския държавен медицински университет (Русия), Институтите по макромолекулни съединения и по биоорганична химия на Руската академия на науките и др.

Получените резултати са перспективни.

4. Познаване на проблема

Литературният обзор в дисертацията, както и дискусиата ми дават основание да смятам, че авторът много добре познава голяма част от огромния брой изследвания в областта на ФДТ и умело е подбрал кои от тях да вземе под внимание като най-

съществени и свързани със своите изследвания и резултати, описани и обсъдени в дисертационния труд.

5. Методика на изследването

Основните научни изследвания на доц. д-р В. Мантарева са в една интердисциплинарна област, съчетаваща органична и биоорганична химия, фотохимия и фотофизика, биофизика, биология и др. Проведеният сравнителен анализ на свойствата на новосинтезираните съединения със свойствата на познати от литературата фотосенсибилизатори е използван като база при дизайна на нови деривати.

По мое мнение избраната методика на изследването, включваща измерването на голям набор от различни характеристики, позволява постигането на поставените задачи и адекватен анализ на получените резултати.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 202 стр., съдържа 63 фигури, 25 схеми и 14 таблици и се състои от шест глави – (i) Увод (3 стр.), (ii) Литературен обзор (33 стр.), (iii) Цели и задачи (1 стр.), (iv) Резултати и дискусия (108 стр.), (v) Експериментална част (24 стр.), (vi) Приноси (2 стр.) и накрая има раздел, който съдържа приложения (списък на публикации, информация за забелязани цитати, списък на проекти, участие в научни форуми). Цитираната литература е разделена на 3 отделни части, ситуирани след Литературния обзор, след Резултати и дискусия и след Експерименталната част, което в някаква степен улеснява прочита.

Уводът съдържа кратко описание на фотодинамичната терапия (ФДТ), сферите на приложението ѝ и установените механизми на действие на фотосенсибилизаторите. Накратко са дадени основните цели на дисертацията – обобщение на основните постижения в разработването на нови фталоцианин-съдържащи фотосенсибилизатори, а именно дизайн, синтез и охарактеризиране на нови деривати и изследване на фотодинамичната им активност и основните им фармакологични характеристики.

Литературният обзор е добре структуриран и се базира на 157 литературни източника. Разгледани са актуалността на ФДТ, основните принципи на метода, изискванията към добър фотосенсибилизатор, механизмите на фотодинамично действие и стратегиите за оптимизиране на фотодинамичния процес. Специално внимание е посветено на фталоцианините като фотосенсибилизатори за ФДТ - предимствата и недостатъците им, както и основните начини за модификация на структурата им за получаване на производни с подобрени свойства (повишена разтворимости/или стабилност, липса на агрегиране и др.). Разгледани са и основните синтетични схеми за получаване на фталоцианини, с коментар върху основните им предимства и недостатъци. Описани и обяснени са основните характеристики на електронните им спектри, както и най-често наблюдаваните фотохимични процеси.

Целите и задачите на дисертационния труд са дефинирани кратко и ясно: (i) синтез на нови фталоцианинови деривати – комплекси на метални йони със заместители измежду хромофори, биологично активни групи и инхибитори; (ii) изучаване на основните им физикохимични, фотофизични и фотохимични свойства; (iii) обсъждане на връзката структура – фотобиологична и фотодинамична активност.

Резултати и дискусия

Получени са следните нови, неописани в литературата фталоцианинови комплекси:

- с Lu(III), Sn(IV), Ni(II) и Pd(II) и четири периферни или непериферни заместители. Следваща реакция на кватернизирани води до получаването на съответните водоразтворими катионни комплекси;
- със Si(IV) с два „обемни“ аксиални заместители;
- Конюгати на Zn(II) фталоцианин с четири или осем аминокиселини (тирозин, фенилаланин, лизин или аргинин), химически свързани в периферни позиции.
- Конюгати на Zn(II) фталоцианин с галактопираноза (4), получени по 2 реакционни схеми – чрез глюкозиране и чрез клик реакция, което води до свързване чрез етерна връзка или чрез триазолен пръстен, респ.
- Zn(II) фталоцианин със стероли (местранол и етинилестрадиол) получени чрез клик реакция. Последващо кватернизирани до катионен дериват.
- Si(IV) с два аксиални заместители – парабени (метил, етил, пропил, бутил).
- Хибридна структура, съдържаща Zn(II) фталоцианин с четири периферни додецилпиридилокси групи, адсорбиран в кристалната решетка на TiO₂.
- Физични конюгати на Zn(II) фталоцианин с две полимерни четки, които са подходящи за метода фотодинамично инактивиране от водна среда.

В последните 2 случая фталоцианинът е във фотоактивното мономерно състояние.

Цитирани са 205 литературни източника.

При всички комплекси са описани (i) синтеза (синтетични процедури и модификациите им в сравнение с известните в литературата); (ii) химични характеристики – елементарен анализ, инфрачервени, ¹H ЯМР и мас спектри; (iii) фотофизични свойства електронни спектри, флуоресцентни квантови добиви и флуоресцентни времена на живот; (iv) фотохимични свойства - генериране на синглетен кислород и фотостабилност. Обсъдено е мономерното или агрегирано състояние на комплексите в разтвор. За голяма част от комплексите е изследвана и токсичност при клетъчни линии. Направено е сравнение на свойствата на новите съединения с познати фталоцианинови комплекси и съответните изводи.

В експерименталната част е описан синтеза на осем нови, неописани в литературата съединения, които все още не са публикувани. Описани са използваните химикали и разтворители. Описани са в подробности условията на провеждане на флуоресцентните и фотохимични изследвания и изследванията на фотостабилност и фотодинамична активност. Цитирани са 10 литературни източника.

Приносите са систематизирани на 2 страници.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

- Направен е дизайн и насочен синтез на 40 нови, неописани в литературата фталоцианинови комплекси. Анализът на резултатите от проведените фотофизични изследвания и фотохимични изследвания (генериране на синглетен кислород и фотостабилност) показват потенциал на получените нови съединения като сенсибилизатори за фотодинамични приложения.
- Новите съединения са проектирани и получени въз основа на модификация на структурата на известни фотосенсибилизатори в две основни насоки: (i) чрез промяна на метала в хетероцикъла и (ii) чрез промяна на вида, броя и положението на заместителите.
- Синтезирани са и силициеви комплекси, в които заместителите са координирани директно към металния йон в аксиални позиции.
- Получени са два вида хибридни структури, съдържащи хидрофобни фталоцианини - с TiO₂ и два вида полимери. *In vivo* изследвания показват ефикасността на хибридните структури на база полимер като преносна система за хидрофобни фотосенсибилизатори подходящи за динамично инактивиране на патогени.
- Разработен е метод за фармакокинетични изследвания на базата на екстракция и интензивност на флуоресценцията за количествено определяне на натрупването, задържането и изчистването на фталоцианините. Проведени са изследвания за натрупване, клетъчна локализация и фотодинамична активност на получените нови съединения за фотодинамични приложения при резистентни патогенни микроорганизми. Оценена е ефективността на комплексите при вируси с метода фотодинамична инактивация.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

В дисертационния труд са включени 21 научни статии (Q1 – 6; Q2 – 3; Q3 – 6; Q4 – 3; доклади на международни конференции, публикувани в пълен тест със SJR - 2; глава от книга – 1). Трябва да се отбележи, че всички публикации са от периода след 2015 год. (след хабилитацията на дисертанта), което свидетелства за много висока

публикационна активност. По включените в дисертацията статии към април 2021 год. са забелязани 128 цитата (по данни на дисертанта въз основа на информацията в sonix.bas.bg).

В 6 от публикациите дисертантът е първи автор, в една – втори и в 13 е автор за кореспонденция (3 от тях имат по двама автори за кореспонденция).

В периода 2016 – 2020 год. дисертантът е участвал в 12 научни мероприятия, като 7 от докладите/постерите са представени на 5 международни конгреса или конференции. Във всички случаи дисертантът е представящ автор, а в 9 от тях е и първи автор.

9. Лично участие на автора

Основните приноси на дисертанта са в областта на дизайна, синтеза и химичното охарактеризиране на новите съединения и конюгати. Той има задълбочени познания и в областта на фотофизиката и фотохимията. При обсъждането на резултатите умело са използвани и тълкувани резултатите от всички проведени изследвания, и са предложени обяснения за наблюдаваните прилики и разлики в сравнение с познати от литературата фотосенсibiliзатори. Фактът, че дисертантът е автор за кореспонденция в 62% от включените в дисертацията научни статии показва, че той има цялостен поглед върху всички изследвания включени в тях.

10. Автореферат

Авторефератът на български и английски език е направен според изискванията на съответните правилници, като отразява в съкратена форма основните резултати в дисертацията и анализа им, без да включва литературен обзор и експериментална част.

11. Критични забележки и препоръки

На много места в дисертацията се дискутира позицията на максимумите на електронните спектри и се говори за „значително” батохромно отместване на флуоресцентните максимуми при някои от новосинтезираните съединения, както и увеличени Стоксови отмествания. Както се вижда от представените стойности, разликите всъщност са много малки и в повечето случаи не надхвърлят $600 - 700 \text{ cm}^{-1}$. Така че смятам, че няма смисъл енергиите на най-дълговълновия абсорбционен и на флуоресцентния максимум да бъдат в списъка от параметри, по които се правят сравнителни анализи между съединенията от гледна точка на преценка на приложимостта им за фотодинамични приложения.

12. Лични впечатления

Имам лични впечатления от работата на доц. В. Мантарева, тъй като тя е член на екипа на текущ проект с Фонд Научни изследвания, на който съм ръководител. Работи бързо и качествено, винаги след обсъждане на задачите. Активно участва в дискусиите на колектива, като има както критични забележки, така и собствени идеи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа съществени и значими оригинални научни и научно-приложни резултати в областта на биоорганичната химия, които отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и специфичните изисквания на Правилника на ИОХЦФ-БАН за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че дисертантът доц. д-р Ваня Николова Мантарева притежава задълбочени знания и професионални умения по научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“, като демонстрира качества и умения за провеждане на изследвания с получаване на оригинални и значими научни приноси.

Въз основа на гореизложеното, убедено предлагам на почитаемото научно жури да присъди научната степен „доктор на науките“ на доц. д-р Ваня Николова Мантарева в област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.2. „Химически науки“, научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“

05.08. 2021 г.

Рецензент:

Доц. д-р Снежанка Бакалова