

РЕЦЕНЗИЯ

за получаване на научна степен „Доктор на науките“ на тема

ФТАЛОЦИАНИНОВИ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРИ ЗА ФОТОДИНАМИЧЕН МЕТОД ПРИ ЛЕКАРСТВЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ „

по професионално направление 4.2. Химически Науки, научна специалност:
Биорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества

Дисертант: доц. д-р Ваня Николова Мантарева в лаб „СОА“, ИОХЦФ-БАН

**Рецензент: професор дхн Цонко Митев Колев, ПУ „П Хилендарски“ и ИМБ
„Румен Цанев“ –БАН**

Като постоянен адрес докторантката е посочила: кв. Х. Димитър, ул. Златица, Бл. 138,
Б, гр. София, 1510, България

Tel+ 359 895 286 990

E-mail address: Vanya.Mantareva@orgchm.bas.bg;
mantareva@yahoo.com

За защитата докторантката е приложила всички необходими документи.
Кратки биографични данни за докторантката.

От 20.03.2014 – понастоящем тя заема академичната длъжност Доцент. Работи в
Институт по органична химия с Център по фитохимия, Българска Академия на
Науките. Ул. „Акад. Георги Бончев“, Бл. 9, 1113 София. Провежда научни изследвания,
ръководство на докторант, ръководство на проекти, публикуване на научни резултати,
доклади на международни форуми. Научни изследвания в областта на природни науки-
органичен синтез, електронна спектроскопия и др.

I. Общо описание на представените материали

1. Данни за представените документи

Кандидатът . доц. д-р Ваня Мантарева е представила дисертационен труд и
Автореферат, а така също и задължителните таблици за ИОХЦФ от Правилника за
условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични
длъжности в ИОХЦФ - БАН. Представени са и други документи (във вид на служебни
бележки и удостоверения от работодател, ръководител на проект, финансираща
организация или възложител на проект, референции и отзиви, награди и други
подходящи доказателства), покрепящи постиженията на кандидата.

Бележки и коментар по документите.

Представените по защитата документи от кандидата съответстват на изискванията
на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научни
степени и заемане на академични длъжности в ИОХЦФ.

2. Данни за кандидата

Професионални и биографични данни за кандидата.

Ваня Николова Мантарева е родена 11.10.1966, София, България.

Доц.д-р Ваня Николова Мантарева е член на секция Структурен органичен Анализ

Образование:

През октомври, 1998

Защита на PhD Дисертация на тема “Получаване, фотохимични и фотосенсибилизационни изследвания на Zn (II) – 2,3 нафталоцианинови комплекси” от ВАК и е присъдена научната и образователна степен „доктор” с научни ръководители: ст.н.сътр. дбн М. Шопова и проф. д-р Д. Вьорле

Юни, 2014 *Хабилитация*

Дисертационният труд е представен на **203** страници и съдържа **63** фигури, **25** схеми и **14** таблици и общо **367** литературни източника. Част от резултатите са публикувани в **20** статии и глава от книга, като всички те са от периода след хабилитацията (март. 2014 г.), със забелязани **128** цитирания към м. април. 2021 г.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на заседание на Колоквиум „Функционални материали, компютърно моделиране и технологии“, Институт по органична химия с Център по фитохимия – БАН (Протокол № 29/ април. 2021 г.).

Дисертационният труд е в една много актуална научна област, обобщена с името на метода „фотодинамична терапия“ (ФДТ), който започва да се развива в България в Институт по органична химия с Център по фитохимия, БАН, в началото на 80-те години (XX век) от учените М. Шопова и Н. Генов. В наши дни, методът ФДТ, като фотобиотехнология не се изчерпва с приложението антитуморна терапия, а все по-често и за профилактика, за контрол за безопасна околна среда, а през последните години с обостряне на лекарствената резистентност, породена от бързо изменящите се и новопоявилите се патогенни микроорганизми, и като алтернативна терапия за справяне с проблема. За фталоцианини като фотосенсибилизатори за много и различни приложения дисертантката усвоява в лабораториите на проф. Dieter Wöhrle, Bremen University и по-късно и при проф. Tomas Torres - Autonomous University of Madrid. За развитието на тематика състояща се от различни природни науки от значение, за да се обхване в целостта си е експертната от колеги с различни научни интереси като доц. Иван Ангелов- физика; доц. Веселин Късовски -микробиология; проф. дн Лъчезар Аврамов и доц. Екатерина Борисова-биофизика; доц. Иван Илиев и доц. Антон Крил- клетъчни култури и на колегите от аналитичните лаборатории в ИОХЦФ. В дисертационния труд са описани резултати получени с финансиране от Фонд за научни изследвания-МОН, на четири проекта след 2014 г. по конкурси за фундаментални научни изследвания.

С принос към този труд е и проект с проф. Махмут Дурмуш, Технически университет, Гебзе, Турция по спогодба с ТЮБИТАК.

Многодобро впечатление прави благодарността на дисертантката изразена към всички Колеги, взели участие в тези интердисциплинарни изследвания

Доц. д-р Мантарева е структурирала дисертационния си труд по общоприетия начин.

I. УВОД е изложен на 4 страници

II. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ са са формулирани ясно, информативно и разбираемо.

Дисертационният труд има за цел да обобщи постигнатото като ново научно познание в разработването на фотосенсибилизатори съдържащи фталоцианинова молекула, което включва синтетични схеми и процедури за получаване и следващо изучаване на новите деривати с химични анализи, по физикохимични методи и за фотодинамична активност. Всички получени фталоцианини са комплекси на неметални и метални йони, които да имат принос към свойствата им на фотосенсибилизатори. Получени са и като биоконюгати с биологично-активни съединения като аминокиселини, въглехидрати и стерол, и с хромофорни групи, и с инхибитори като заместители, със свойства подходящи за приложението фотодинамичен метод

III. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ В този раздел е направено разделение на синтезираните и охарактеризираните класове съединения както следва:

1. КАТИОННИ ФТАЛОЦИАНИНОВИ КОМПЛЕКСИ в този подраздел дисертантката е направила следните важни изводи:

Замяната на Zn(II) с друг диамагнитен йон със значително по-голям атомен номер оказва съществен ефект върху свойствата на триплетното възбудено състояние, с принос към основните физикохимични характеристики, които са оптимални за производни на фталоцианинови комплекси. При новите Lu(III) и с изключение на Pd(II), не се наблюдава значителна разлика в квантовите добиви на синглетен кислород, в сравнение с получените за фталоцианинови комплекси на Ga(III) и In(III), с възможност за физично гасене от позицията на йона в комплекса. Всички получени комплекси следват основния ред на нарастване на квантовия добив на синглетен кислород (Φ_{Δ}) с нарастване на атомното число на координирания йон, както и нарастване на Φ_{Δ} за комплексите в зависимост от групите-заместители, с принос на деривати в непериферни позиции. разтворимостта на фталоцианините- ключов проблем при използването им в разтвор.

1.1. КОМПЛЕКСИ С НЕПЕРИФЕРНИ И ПЕРИФЕРНИ ГРУПИ

Координираният метален йон, както е добре изучено, влияе върху свойствата на комплекси на фталоцианина променяйки основните им физикохимични характеристики с принос към генерирането на синглетен кислород. Добре известно е, че фталоцианинови комплекси на диамагнитни йони с *d* електронна структура имат предимства във фотохимичните свойства на триплетното възбудено състояние на молекулата, което е от значение за ефективността на фотодинамичния процес.

Фталоцианиновият макроцикъл има недостатъка на слаба разтворимост в повечето органични разтворители. Първите функционализирани фталоцианини имат за цел подобряване на разтворимостта, за да може да се изследват фталоцианините и за приложения от разтвори. Като най-застъпен е подходът чрез химично свързване на подходящи групи-заместители, повишаващи разтворимостта на макроцикъла на фталоцианина.

1.2. КОМПЛЕКСИ НА СИЛИЦИЯ С АКСИАЛНИ ГРУПИ.Изследването на тези комплекси е свързано с факта, че те са първите допуснати В САЩ за клинично приложение.

Новите фталоцианинови комплекси на силиция са доказани с известни аналитични методи: FT-IR, ^1H NMR, MALDI-TOF. FT-IR спектрите имса показали характеристични ивици при 1078 cm^{-1} и 1080 cm^{-1} за Si-O-C връзката, други вибрационни ивици са $1520 - 1519\text{ cm}^{-1}$ за C=C- трептене, както и при 3062 cm^{-1} и 3035 cm^{-1} за ароматните -CH, съответно алифатните -CH трептения се проявяват при $2922-2853\text{ cm}^{-1}$ и $2919-2849\text{ cm}^{-1}$

2. Zn(II) ФТАЛОЦИАНИНИ С БИОЛОГИЧНО-АКТИВНИ ГРУПИ. оценката ми за този раздел е много висока, поради вкарването на хирални въглеродни атоми, което води до получаването на вещества, кристализиращи в нецентросиметрични пространствени групи. Без съмнение това ще бъде следваща крачка в

изследванията на доц. Мантарева – използването на единствения абсолютен структурен метод а именно монокристалната Рентгенова дифракция.

2.1. ОТ АМИНОКИСЕЛИНИ Химични конюгати на фталоцианини с аминокиселини за първи път са публикувани от групата на Lukyanetz et al. В тези първи стъпки, целта е създаване на структури на базата на фталоцианин и аминокиселина, които да имат принос към разтворимостта на хидрофобната молекула, както и за оптимизиране на основните фотофизични свойства на абсорбция и флуоресценция. За приложения в биомедицината, към изброените свойства се добавят и изискванията за клетъчна специфичност, за взаимодействие с рецептори, за мембранна пропускливост и като краен резултат за висока селективност и фотоцитотоксичен ефект на съединенията. Подбраните аминокиселини принадлежат към незаменимите аминокиселини, с важни физиологични функции за организма, като поддържащи, с оздравителен ефект и се прилагат като лекарства от вида „prodrugs“. Освен биологичната си функция тези аминокиселини притежават специфична флуоресценция каквито са тирозина и фенилаланина, а лизина и аргинина са катионни във физиологична среда и се характеризират със способността си да преминават през клетъчни мембрани. (Аз виждам добро продължение на тези изследвания, поради възможността да се използват и останалите 16 аминокиселини някои по-достъпни дипептиди.)

2.2. ОТ ВЪГЛЕХИДРАТИ Въглехидратни молекули, химично свързани като функционални групи към фотосенсибилизатори са измежду най-изучаваните биологично-активни молекулни групи, с принос към фотодинамичното действие. Първоначалната идея за такъв вид структури е да се получат фталоцианинови съединения с амфибилна и дори с хидрофилна природа. След първата публикация на *Maillard et al.*, 1989 г., научният интерес към фталоцианини като конюгати с въглехидрати нараства поради биологичната активност на получените нови структури за антитуморната фотодинамична терапия. Въглехидратите са подходящи като функционални групи за фталоцианина, от една страна поради приноса им за повишаване на разтворимостта и от друга, поради ефекта върху биологичните процеси на клетъчно ниво чрез рецепторните групи за въглехидратни молекули, намиращи се в големи количества в клетъчните мембрани на туморни клетки, за рецепторно-насочен транспорт с оптимално натрупване и локализация на новата структура.

Фотохимичните изследвания на биоконюгата с непериферни заместители *n*-GalZnPc са показали квантов добив на синглетен кислород с по-висока стойност при съизмерима фотостабилност на периферно заместения *p*-GalZnPc. При галактозни групи към фталоцианиновия пръстен и прилагане на спектър на облъчване (635 nm) с подходяща доза и енергия се наблюдава селективност на фотоцитотоксичния отговор при изследвания върху туморни спрямо нормални клетъчни линии.

2.3. ОТ СТЕРОЛИ Структурните особености на фотосенсибилизатори за фотодинамичен метод се считат за критични за техните фотофизични и фотохимични свойства, както и за взаимодействието им с мембраните структури на патогенни клетки, което е определящо за фототоксичния ефект. Натрупаното познание за оптималната структура за фотосенсибилизатор сочат като подходящи съединенията с положителен заряд и с амфибилна природа, както и заместители в пространствено разположение около равнината на пръстената молекула, както и с биологична функционалност. В състава на клетъчните мембрани, естествените стеролни молекули имат физичната функция на мембранни „котви“, в смисъла на молекули придаващи едновременно здравина, гъвкавост и защитна функция на мембраните. Стеролите участват като градивни молекули с ролята на „фундамент“ при клетъчния растеж. За фотосенсибилизатори, добре изучени са фосфолипидите с функции да пренасят и стимулират свързването на липозомно включени фотоактивни съединения към клетъчни мембрани чрез рецепторно разпознаване на патогенни клетки. Дисертантката

показва, че стеролите са възникнали еволюционно със зараждането на земната атмосфера, като във fungi се съдържа ергостерол заедно с холестерол. Холестеролът като част от мембранните структури на клетките е добре изучена молекула-мишена за окислителните реакции при болестотворни процеси. Сериозен плюс на работата е, че маалък брой са изследванията на фотосенсибилизатори свързани към стероли за фотодинамични приложения.

2.4. ОТ ПАРАБЕНИ Един от първите одобрени комплекси за ФДТ на тумори е Si(IV)-фталоцианин с аксиални несиметрични групи като заместители - **Pc4**. За Европа, различни метал-съдържащи фталоцианини, включително и силициеви комплекси, неотдавна получиха патент за приложение за фотодинамично инактивиране. За създаване на ефективна структура, като сполучлив подход е свързването на фотоактивно съединение като SiCl₂Pc с естер на p-бензоената киселина като инхибитор за патогени. Парабените са едни от най-разпространените консерванти в козметични и фармацевтични продукти, с важно приложение при консумативи и материали за медицината, както и в хранителната индустрия.

Si(IV)-фталоцианини с аксиални заместители от различни парабени са разтворими в повечето органични разтворители (DCM, DMF, THF) и слабо в DMSO. Добре известно е, че при формиране на молекулни асоциати фотоактивността на съединението намалява. Изследванията са проведени в разтвори на DMF. Получените спектри показват, че не се образуват асоциати за диапазона от концентрации 1.2×10^{-5} - 2.0×10^{-6} M. Получени са сходни зависимости и със съединения с максимума в червения спектър $\lambda_{max} = 682 \text{ nm}$.

3. ФТАЛОЦИАНИНОВИ КОМПОЗИТИ Фотокаталитичният ефект на титанов диоксид при облъчване с дневна светлина е добре изучен и се използва за пречистване от токсични продукти на отпадни индустриални води и за поддържане на среда без инфекциозни патогени. Следващо по-широко приложение е антимикробен ефект при влагане на титанов и цинков или други окиси в материали за превенция и контрол на патогени пренасяни чрез повърхности в околната среда. Макар и да показва висока активност, като цяло, титанов диоксид е част от технология за пречистване на води, но като антимикробно средство, ефектът му е ограничен. Счита се, че причината е недостатък в спектъра на облъчване, който за естествената светлина е само 3 % от спектъра на металните окиси, като с различни добавки от метални и неметални окиси в състава незначително се повишава фотокаталитичната активност. Foster et al. описват TiO₂ в инактивирането на патогенни микроорганизми по механизъм на фотокатализатор, като подходящи за контрол и превенция от разпространение на патогени. Комбинирането на двата механизма на фотосенсибилизатор и на фотокатализатор се очаква да увеличи като вид и количество генерираните токсични продукти, както и прилагането на естествената слънчева светлина като източник.

3.1. С титанов диоксид

3.2. С полимерни четки . Получен е фталоцианинов хибрид с полимерни четки на базата на хидрофобни взаимодействия между молекули с различен произход. В резултат се получава водоразтворим фотосенсибилизатор подходящ за целите на метода фотодинамично инактивиране на патогени. Както е известно освобождаването на активната съставка в лекарствен продукт зависи от киселинността, полярността, заряда, на ензимите в средата, което може да се използва като подход за добро натрупване на активни молекули в таргетните клетки. За хидрофобния фталоцианин например, полимерът може да послужи като добър разтворител за приложенията му от разтвори, включително и вода. Zn(II)-фталоцианин без заместители (ZnPc) съществува като мономер в органични разтворители, като показва фотосенсибилизационни свойства, с добра фотоактивност, но поради липофилната си природа приложението му

за биологични цели е затруднено. За тези изследвания са използвани разтвори на DMSO.

4. ФОТОДИНАМИЧЕН МЕТОД ПРИ ЛЕКАРСТВЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Материалът по дисертационният труд съдържа кратко обобщаване на основните резултати, получени при фотобиологичните изследвания за натрупване, локализация и фотодинамична активност на разработените фталоцианинови производни за ФДТ приложения при резистентни патогенни микроорганизми. Въпреки дългата си история на разработване и клинични проучвания, наличните фталоцианини имат недостатъци като ниска селективност и неспецифичност на натрупване, както и тъмнинна токсичност за комплекси без заместители и като резултат ниска фотоактивност. Фотодинамичният ефект е наблюдаван в зависимост от натрупването и локализацията на съединенията при бактериални шамове на Грам (+) *Staphylococcus* и *Streptococcus*, на Грам(-) *Pseudomonas aeruginosa*, *Aeromonas hydrophila* и *Salmonella enteritidis*, които предизвикват тежки инфекции както и бактеримия. За изследванията е използван и най-разпространеният фунгален шам *Candida albicans*.

4.1. НА ПАТОГЕННИ БАКТЕРИИ И КАНДИДА Изследванията за антимикробна активност са проведени с катионни Lu(III), Sn(IV) и Pd(II) фталоцианинови комплекси с периферни и непериферни заместители (Изследванията за проведени с Грам (-) бактериален шам *P. aeruginosa* и на фунгален на *C. albicans*, като суспензия (~10⁶ CFU. mL⁻¹) и с биофилми от тези патогени, тъй като в природата бактериите се размножават и образуват биофилми, изследван е ефекта върху образци от биофилм формиран върху предметно стъкло. Комплексите Lu(III)Pcs и Sn(IV)Pcs са инкубирани с концентрации между 1 μ M - 30 μ M и активирани със спектър nm или 665 nm LEDs и доза 50 J. cm⁻² (60 mW. cm⁻²). Комплексите нямат тъмнинна токсичност за изследваните концентрации. При оптимални фотофизични свойства на комплексите, ефект на пълно фотоинактивиране се наблюдава за сравнително високи концентрации между 20 и 30 μ M. По отношение на координирания метален йон, за комплексите на Lu(III)Pcs ефектът е по-висок > log 3 в сравнение с комплексите на Sn(IV)Pcs при аналогични условия на експеримента. Счита се, че ефектът от по-висока от log 3 е показател за добра фотодинамична активност, като за комплекса с периферни заместители (LuPc,) са необходими два по-високи концентрации за инактивиране в сравнение с комплекс на цинк със същите групи като заместители в периферна позиция. Основният извод от тези изследвания е, че заместването на йон на цинка с друг с по-голям атомен номер, като лутеция или калай, има принос към физикохимичните свойства на получените комплекси, но не повлиява ефективността на инактивиране на патогени.

4.2. НА ВИРУСИ Изследвания с различни фталоцианинови производни са проведени по метода фотодинамична инактивация за оценка на ефективността на комплексите при вируси. Научните изследвания по темата са разпознаваеми от последните тридесетина години, като например комплекси на Al(III) са показали ефективност при инактивиране на различни вируси (Sindbis virus, VSV и HIV-1) в кръвни продукти. Структурно близките катионни порфиринови деривати Tri-P(4) са показали добър ефект за инактивиране на вирусите: bovine viral diarrhea virus (BVDV), VSV, HIV-1 и pseudorabies virus. Изследванията за фотодинамична активност на катионен Zn(II)-фталоцианин (ZnPcMe) и анионния Zn(II)-фталоцианин (ZnPcS) са проведени върху вируси с произход от различни таксономични групи (BVDV, HSV-1 и VV). Характерно за тези вируси е, че имат „обвивка от липиден слой“ (lipid envelope). При започването на изследванията върху вируси (след 2008 г.), почти не е имало информация за връзката структура – антивирусна активност и за зависимостта от заряда при фотодинамичен ефект на вируси. Липидната обвивка може да се разглежда като мишена на фотосенсибилизатора, където той се свързва и след облъчване генерираният синглетен

кислород нарушава структурата ѝ чрез окисление на липида. Имайки в предвид, че вирусите без обвивка са относително резистентни на терапевтици, получените резултати за фотоинактивацията с катионни тетра- и окта- метилпиридилокси заместени Ga(III)-фталоцианини, особено при вируси без обвивка, като човешки аденовирус, потвърждават ефикасността на фотодинамичното инактивиране с фталоцианинови деривати като надеждна антивирусна терапия, особено в случаите на резистентност. Във връзка с вирусната епидемия обхванала света тези изследвания придобиват особена актуалност.

ЛИТЕРАТУРА Цитирани са общо **367** литературни източника, което показва, че доц. Мантарева е запозната отлично със състоянието на изследванията по темата.

IV. ПРИНОСИ С ОБОБЩЕНИЕ

1. Получени са нови **фталоцианинови производни, като комплекси** с традиционни йони за фотосенсибилизатори като *цинк* и *силиций*, както и на неизучени за тези цели комплекси на *лутеций*, *калай*, *паладий* и *никел*

1.1. Спрямо координирания метален йон:

- комплексите на *лутеций*, *калай*, *паладий* и *никел* с пиридилокси групи, разположени в периферни и непериферни позиции на пръстената молекула и след кватернизирани метилпиридилокси групи за хидрофилните катионни производни, като нови са общо **16** съединения.

1.2. Спрямо заместителите, получените нови съединения са **24** производни, които са комплекси на цинк и силиций и с функционални групи, както следва:

- на аминокиселините *тирозин*, *фенилаланин*, *аргинин* и *лизин*;

- на въглехидратите *галактоза* (*галактопираноза*);

- със стерола *местранол* (*естрадиол*);

- с инхибитори като *метил-*, *етил-*, *пропил-* и *бутил парабени*.

1.3. Хибридни структури с титанов диоксид и с полимери (2 вида).

2. Разработени са оригинални синтетични схеми на базата на добре изучени химични реакции, с предложени нови реакционни условия за получаване на целевите структури на новите комплекси, както и на биоконюгатите на фталоцианинови комплекси на цинка със следните молекулни групи като заместители:

1) с аминокиселини, свързани през аминоксенокси група чрез *амидна връзка*;

2) с въглехидрати и парабени, чрез директно свързване с *етерна връзка*;

3) с въглехидрати и стероли, свързани през азидоксигенокси група *триазолен пръстен*.

Синтетичната схема на получаване включва следните подходи:

1) чрез свързване на биологично-активната молекула като функционална група към фталонитрила на 3- или 4- позиция и следваща циклотетрамеризация до фталоцианин;

2) чрез свързване към възможните периферни (четири и осем) и непериферни само четири позиции (поради пространствено запрещение) на пръстената фталоцианинова молекула; 3) чрез нуклеофилно заместване при силициевия йон на комплекса Cl₂Si(IV) – фталоцианин с хромофорни „обемни“ групи и други с доказани антибактерицидни свойства.

3. Изучени са основни оптични физикохимични свойства на новите фталоцианинови производни с оригинална опитна установка, разработена за експериментални изследвания в светлинния спектър на фталоцианинови съединения. Получените стойности на основните фотофизични (на абсорбция и флуоресценция) и фотохимични (генериране на синглетен кислород и за фотостабилност) свойства доказват потенциала на разработените нови фотосенсибилизатори за биомедицински приложения с фотодинамичен метод.

4. Разработен е метод за фармакокинетични изследвания на базата на химична екстракция и измерване на интензивността на флуоресцентния сигнал с количествено определяне на натрупването, задържането и изчистването за фталоцианинови съединения. Методът е приложим, поради типичната флуоресценция ($> 680 \text{ nm}$) за фталоцианини, която не се припокрива с нативната на клетъчните хромофори. Доказано е относително високо натрупване при резистентни и мултирезистентни Грам (+) и Грам (-) патогенни бактерии, и за галактозилирани Zn(II) -фталоцианини.

5. Разработени са протоколи за (*in vitro*) фотобиологични изследвания с патогенни микроорганизми, както и за туморни клетъчни линии, които са на базата на стандартна процедура и с нов етап на светлинно облъчване. Определени са допустимия концентрационен диапазон за изследване на фталоцианини ($0.1 - 20 \mu\text{M}$), на допустимите за прилагане лъчеви дози ($12 - 60 \text{ J. cm}^{-2}$) и оптимална енергия на облъчване ($50 - 100 \text{ mW. cm}^{-2}$) без термичен или друг ефект от светлината, като получените резултати са достоверни и възпроизводими. Разработената методика е приложима и за изследвания на фотодинамичната ефективност на други фотосенсибилизатори и за други патогенни микроорганизми за определяне на ефективността на инактивиране по фоточитотоксичен ефект.

1. Списък на публикациите, като част от дисертационния труд – 21 научни съобщения в международни, специализирани списания с импакт фактор.

2. Информация за цитирания

Съгласно попълненото в “Sonix.bas.bg/bg”: **128** цитати на публикации включени в дисертационния труд към април. 2021 г.

Доц. Мантарева е ръководител на 4 проекта с МОН и е участник в 1 проект.

3. Списък на лично участие в научни мероприятия – 12 научни мероприятия. Като във всички тя е водещ автор

4. Научен ръководител на защитил редовен докторант: Ас. Мелиха Бахри Алиосман (Сюлейман) – зачислена на 01.01.2014 г. със заповед № РД-09-12/ 30.01.2014 г.; Защита в срок на 19.07.2019 г. със заповед № РД-09-103/ 08.05.2019 г., с диплома за ОНС „Доктор“.

При рецензирането на настоящата дисертация не открих съществени грешки по отношение на: постановка; анализи и обобщения; методично равнище; точност и пълнота на резултатите; литературна осведоменост. Открих само неточности в изписването на някои форми в Автореферата, написан на български език например в някои случаи е написан окис (правилна българска дума) на други места оксид (груба чуждица). Всички тези забележки не променят високото ми мнение за качествата на дисертационния труд.

Заклучение

След като се запознах с представените дисертационен труд, Автореферат и другите материали, и въз основа на направения анализ на тяхната значимост и съдържащи се в тях научни и научно-приложни приноси, **потвърждавам** че научните постижения отговарят на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за приложението му и съответния Правилник на ИОХЦФ за **придобиване на научна степен „доктор на науките“**. В частност кандидатката удовлетворява минималните национални изисквания в професионалното направление и не е установено плагиатство в представените по конкурса дисертационен труд, Автореферат и научни трудове.

Давам своята **положителна** оценка на дисертационния труд.

II. ОБЩО ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на гореизложеното, убедено **препоръчвам** на научното жури да присъди **научната степен „доктор на науките“** в професионално направление .4.2 Химически науки, научна специалност: Биорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества на доц. д-р Ваня Николова Мантарева

27.07.2021 г.
София

Изготвил рецензията:
(проф. дхн Цонко Колев)