

СТАНОВИЩЕ

От проф. дн Павлинка Александрова Долашка, Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия, БАН за докторска дисертация в направление на висшето образование: 4. "Природни науки, математика и информатика"; професионална област: 4.2. „Химически науки“; научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“, 01.05.10.

Кандидат: Доц. д-р инж. ВАНЯ НИКОЛОВА МАНТАРЕВА, лаборатория по „Химия и биофизика на протеини и ензими“, Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия, БАН (ИОХЦФ).

Тема: „ФТАЛОЦИАНИНОВИ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРИ ЗА ФОТОДИНАМИЧЕН МЕТОД ПРИ ЛЕКАРСТВЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ ”.

I. Биографични данни на кандидата

През 1990 г. д-р Ваня Мантарева завършва Висшия Химико Технологичен Институт в гр. София, а през 1999 г. защитава докторска дисертация в ИОХЦФ-БАН и е избрана за научен сътрудник в същия институт. През 2014 г. печели конкурса „Доцент“ в лаборатория „ХБПЕ“, където работи и досега.

II. Преглед на Доктората

Документите, представени за рецензия в хартиен и електронен вид, са подготвени в съответствие със Закона за научното развитие в България, Правилата за неговото приложение, както и с Вътрешните правила и Правилник на ИОХЦФ - БАН за придобиване на научната степен „Доктор на науките“.

Актуалността на темата за докторат е значителна и отразява фотодинамичната терапия, като утвърден клиничен метод с неспецифично и локално въздействие, с бърз ефект след прилагането му и без развитие на резистентност, поради особеностите на механизма на фотодинамично действие. Проведените изследвания са с методологични приноси, свързани с разработването на фотосенсибилизатори, съдържащи фталоцианинова молекула, което включва синтетични схеми и процедури, както и изучаване на новите деривати с химични анализи и физикохимични методи.

Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд, представен за рецензия, обобщава 20 научни публикации, цитирани в 128 научни труда и е написан на 221 страници, които включват 25 таблици и 83 фигури, заключения и приноси. Дисертацията е много добре проектирана, илюстрирана с подробни таблици и фигури. Всеки раздел завършва с обобщаване на голям обем експериментален материал и заключение.

Въведение – представено е кратко и ясно въведение в темата на изследването. Прегледът на литературата обхваща 14 страници, като са цитирани 205 научни труда, предимно публикувани след 2010 г.

Цел и Задачи - основната цел на представеният дисертационен труд е разработване и изучаване на функционализирани фталоцианинови комплекси с метални и неметални йони, и със заместители от хромофорни групи, молекули на биологично-активни съединения и съединения с антибактерицидни свойства, съгласно нови и описани в литературата синтетични схеми, като фотосенсибилизатори за фотодинамичен метод, който е актуална и алтернативна терапия при резистентни микроорганизми. Тази цел и съпътстващите я четири задачи са убедително решени и изпълнени.

Материали, Методи и Инструментални техники - са представени подробно.

Използваните материали са за синтезиране и характеризиране на фталоцианинови комплекси с периферни и непериферни заместители, както и производните биоконюгати на фталоцианина със стерол, галактопираноза и аминокиселини. За доказване на структурата на получените съединения са приложени съвременни спектрометрични аналитични методи и техники с висока чувствителност, като : инфрачервен спектър (FT-IR), MALDI-TOF спектрометър, ЯМР, Флуоресцентна спектроскопия и др.

Изследванията за фотодинамична активност са проведени върху патогенни бактерии на Грам (+) *Staphylococcus aureus* 1337, methicillin-resistant strain (MRSA); *A. actinomycetemcomitans*, *Streptococcus mutans* щам 20523 и *P. intermedia* щам 20706, както и фунгален щам на *Candida albicans* 74; Грам (+) *Enterococcus faecalis* и Грам (-) *Pseudomonas aeruginosa* 1390

Резултати и Дискусия

Представените резултати в дисертационния труд отразяват 20 научни публикации, които описват нови комплекси на фталоцианини за фотосенсибилизатори, като терапевтици.

1. Получени са нови фталоцианинови производни, като комплекси с традиционни йони за фотосенсибилизатори като цинк Zn(II) и силиций Si(IV), както и на нови, нетипични за биомедицински приложения комплекси на лутеций Lu(III), паладий Sn(IV) и никел Ni(II).

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 с молекулни групи като заместители от:

аминокиселини, свързани през аминокиселинна група чрез амидна връзка; въглеводороди и параболи с етерна; с въглеводороди и стероли, свързани през азидокиселинна група чрез триазолен пръстен.

3. Представени са физикохимичните свойства на новите фталоцианинови производни чрез фотофизични (на абсорбция и флуоресценция) и фотохимични (генериране на синглетен кислород и за фотостабилност) изследвания, като е доказан потенциалът 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 фталоцианиновите съединения от патогенни, туморни и здрави клетъчни линии.

5. Доказано е относително високо натрупване при резистентни и мултирезистентни Грам (+) и Грам (-) патогенни бактерии, и за фунгален щам на *Candida albicans*, както и при патогенни биофилми.

6. Разработена е методика за фотобиологични изследвания с патогенни микроорганизми и за туморни клетъчни линии, която е приложима и за изследвания с други фотосенсибилизатори.

Приноси и значение на резултатите за науката и практиката

Заклученията и приносите са формулирани кратко и ясно. Представените изводи и приноси, които с новостта и оригиналността за науката, освен че са фундаментални и методични по своята същност, се прилагат на практика и са високо оценени.

Резюмето е написано много добре на български и английски език, ясно и точно отразява съдържанието на дисертацията.

III. Лични впечатления

Познавам научно-изследователските постижения на доц. д-р Ваня Мантарева и нейните статии. Въпреки че повечето статии на доц. Мантарева са публикувани в съавторство с български и чуждестранни учени, нейната водеща роля е доказана.

IV. Заключение

Настоящият дисертационен труд обобщава резултатите върху актуална тема за нови фталоцианинови деривати със заместители от хромофорни групи с положителен заряд, с биологична активност и от инхибитори. Представени са физикохимични свойства, клетъчната специфичност и фотодинамична активност за приложение за метода фотодинамична терапия. Дисертацията е написана сбито и има оригинален принос към науката. Доц. д-р Ваня Мантарева притежава

дълбоки теоретични познания в научната специалност биоорганична химия и фотохимия, демонстрира качества и умения и напълно са спазени изискванията на Закона за научно развитие в България, Правилника за неговото прилагане, както и Вътрешните правила и Правилник за прилагане на закона в ИОХЦФ-БАН

С оглед на гореизложеното, напълно убедено давам своята положителна оценка на представените в дисертацията изследвания, резюметата, резултатите и приносите, разгледани по-горе, предлагам на почетното научно жури да присъди на доц. д-р Ваня Мантарева, научната степен „Доктор на науките“ в направление : 4. "Естествени науки, математика и информатика, професионални, област Химически науки - 4.2., Научна специалност -" „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества”".

10.07. 2021 г.
София

Рецензент:
(Проф. д.н. Павлинка Долашка)