

## СТАНОВИЩЕ

от д-р Антоанета Борисова Трендафилова, професор, ИОХЦФ-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 активните вещества“

**Автор:** доц. д-р Ваня Николова Мантарева, Институт по органична химия с център по фитохимия – БАН (ИОХЦФ-БАН)

**Тема:** Фталоцианинови фотосенсибилизатори за фотодинамичен метод при лекарствена резистентност

### **1. Общо представяне на процедурата и дисертанта**

Представеният от доц. Ваня Мантарева комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ, и отговаря на критериите на ИОХЦФ-БАН за придобиване на научната степен „доктор на науките“. Доц. Ваня Мантарева е приложила дисертационен труд, автореферат на български и английски език, 1 глава от книга и 20 публикации, които не са включени в дисертацията за придобиване на образователната и научна степен „доктор“ и излезли след процедурата по заемане на академичната длъжност „доцент“, както и списък с 125 независими цитирания на тези публикации.

Доц. Ваня Мантарева завършва ВХТИ-София (сега ХТМУ) през 1990 г. с квалификация инженер-химик. През 1991 г. постъпва в ИОХЦФ-БАН, където през 1999 г. успешно защитава докторска дисертация. През годините заема последователно длъжностите специалист химик, научен сътрудник III, II и I степен. През 2014 г. се хабилитира като доцент. В периода 1999 – 2003 г. е стипендиант последователно в Институт по макромолекулна химия, Университета в Бремен (Германия), Университет в Луйфил (САЩ) и Автономен университет в Мадрид (Испания).

### **2. Актуалност на тематиката**

През последните десетилетия са наблюдават бързи темпове в нарастване на лекарствената резистентност и намаляване на ефективността на използваните терапевтици поради естественото еволюционно мутиране на патогенните микроорганизми, както и от неправилната човешка дейност на антибиотичната употреба, което налага разработването на нови фотосенсибилизатори за фотодинамична терапия (ФДТ) като алтернатива на традиционните терапевтици. Всичко това определя темата на дисертацията като много интересна и актуална.

### **3. Познаване на проблема**

Литературният обзор на дисертацията обхваща 157 литературни източника, много от които са публикувани през последните 10 години и показва отлично познаване на проблематиката. В литературния обзор са направени кратък исторически преглед на фталоцианиновата химия и приложението на фотодинамичната терапия, подробен анализ механизма на метода „фотодинамична терапия“, на значението на светлината като важен

компонент за много биохимични и биологични процеси и ФДТ, на порфиновите производни и основните изисквания за получаване на ефективни фотосенсибилизатори, на антимикробната фотодинамична терапия и особеностите при патогенните микроорганизми, на механизма на фотосенсибилизация, на микробната резистентност, както и на постиженията в разработването на фотосенсибилизатори за биомедицината. Съществено място е отделено на фталоцианините – структура, синтез и механизми на получаване, основни фотофизични и фотохимични процеси, тяхното приложение в биомедицината. Очертани са насоките за нови изследвания.

#### **4. Методика на изследването**

Методичните подходи, използвани в изследванията в дисертационния труд, напълно съответстват на поставените задачи. Приложени са както класически, така и най-нови методи в областта. За получаване на фталоцианиновите съединения са проведени множество химични реакции, част от които в инертна среда. За пречистване на синтезираните съединения е прилагана колонна хроматография. За доказване структурата на получените съединения са използвани разнообразни методи като елементен анализ, Мас спектрометрия (MALDI-TOF), ИЧ- и ЯМР- спектроскопии. Фотохимичните свойства, фотофизичните свойства и фотостабилността на синтезираните съединения са изследвани спектрофотометрично.

#### **5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите**

Темата на дисертационния труд напълно отговаря на научната специалност. Целите и задачите са ясно формулирани. Разделът „Резултати и дискусия“ съдържа 4 основни глави изложен на 108 страници и са цитирани 205 литературни източника. Представени са познати и нови синтетични процедури за синтез на фталоцианинови комплекси с различни заместители. Съществено място е отделено на изучаване на фотохимичните и фотобиологичните свойства на получените съединения. Дискутирана е взаимовръзката между молекулна структура и състав и фотодинамичната активност при патогени с резистентност. Въз основа на получените резултати и тяхното обсъждане в края на всяка подглава са направени съответните по-важни изводи.

Научните приноси са ясно формулирани и имат както научен, така и научно-приложен характер. Синтезираните над 40 нови съединения и изучените им фотохимични, фотофизични и фотобиологични свойства могат да се определят като приноси с научен характер, съдържащи нова и оригинална за науката информация. Разработването на метод за фармакокинетични изследвания на база химична екстракция и разработването на протоколи за фотобиологични изследвания със светлинно облъчване са приноси не само с методичен характер, но и с приложен характер. Те биха могли да бъдат приложени и за изследвания на фотодинамичната ефективност на други фотосенсибилизатори и за други патогенни микроорганизми за определяне на ефективността на инактивиране по фоточитотоксичен ефект.

#### **6. Преценка на публикациите и личния принос на дисертанта**

Резултатите, представени в дисертационния труд, са публикувани в 20 научни статии в международни научни списания, както и в една глава от книга. От тях, 6 публикации са в списания в първия квартал в съответната област (Q1), 2 – в Q2, 7 - в Q3, 3 – в Q4 и 2 - в списания с SJR. Забелязани са общо 125 цитата на работите, включени в дисертацията. Несъмнен е съществуният личен принос на доц. Мантарева в представените публикации – фактът, че тя е първи автор или автор за кореспонденция в 13 от 20 публикации и глава от

книга е красноречив. Резултатите от дисертацията са докладвани пред 12 международни научни форума и са били финансирани от 4 национални и 1 международен научни проекти. Доц. Мантарева е била ръководител на два от проектите.

### **7. Автореферат**

Авторефератът е в съответствие с дисертационния труд и отразява основните резултати от проведените изследвания. Включва също списък на публикациите, включени в дисертационния труд, както и списък с проектите, финансирани изследванията.

### **8. Критични забележки и препоръки**

Нямам критични бележки по същество към дисертацията. Забелязани са някои несъответствия между данните представени в схемите и фигурите и в текста. Така например, в схема 1.1.2 (стр. 60) са посочени Ni-фталоцианини (**9**, **9a**, **10** и **10a**), а те не коментирани в текста. Липсват структурите на съединения **5a** и **6a** (стр. 65), **4.2** (стр. 111) и др. Те би трябвало да присъстват в част „Резултати и дискусия“, а не в „Експериментална част“. На места в текста, таблиците и фигурите има английски текст. Доста объркващо е присъствието на различни съединения с едни и същи номера, понякога в една и съща подглава. Например, в сх. 2.2.1 (стр. 110) и 2.2.2 (стр. 112) има съединения с номера **1**, **2** и **3**, но всъщност са различни съединения. С последователното им номериране в реда на появяване в текста, дисертационният труд би имал по-ясен и по-завършен вид. Вместо термина „деривати“ по-подходящо е да се използва „производни“.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилниците за прилагане на ЗРАСРБ на БАН и на ИОХЦФ-БАН. Дисертационният труд показва, че доц. В. Мантарева притежава задълбочени теоретични 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.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна** оценка за представените в дисертацията изследвания, постигнатите резултати и научни приноси и предлагам на почитаемото Научно жури да присъди научната степен ”доктор на науките” на доц. д-р Ваня Мантарева област на висше образование “Природни науки, математика и информатика”, професионално направление 4.2 “Химически науки”, научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“.

30.07. 2021 г.

Изготвил становището:

(проф. д-р Антоанета Трендафилова)