

## РЕЦЕНЗИЯ

**Относно:** Конкурс за заемане на академична длъжност “доцент” в професионално направление 4.2. Химически науки по: 01.05.10. "Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества

**Рецензент:** Доцент д-р Иванка Стойнева, ИОХЦФ-БАН, съгласно заповед N РД-09-176 от 04.12.2013 г.

Конкурсът за заемане на академична длъжност “доцент” е обявен в Държавен вестник, бр. 84 от 27.09.2013 г за нуждите на лаборатория "Химия и биофизика на белтъци и ензими" от Института по Органична химия с Център по фитохимия при БАН. На конкурса се е явил единствен кандидат гл. ас. д-р Ваня Николова Мантарева.

### **I. Кратки биографични данни и кариерен профил на кандидата.**

Гл. ас. д-р Ваня Николова Мантарева е родена в гр. София през 1966 г. Завършила е ХТМУ – София през 1990 г. с много добър успех и придобива квалификация „инженер-химик”. От 1991 г. до момента работи в Института по Органична химия с Център по фитохимия при БАН. Последователно е заемала длъжностите: химик – до 1995 г., н.с. III ст. –до 1999 г., н.с. II ст. –до 2005 г., и главен асистент (н.с. I ст.) - до момента

Гл. ас. д-р Мантарева успешно защитава дисертация на самостоятелна подготовка на тема “Получаване, фотохимични и фотосенсибилизационни изследвания на Zn (II) – 2,3 нафталоцианинови комплекси” с научни ръководители: ст.н.с. дбн Мария Шопова и проф. д-р Д. Вьорле от Германия. През 1998 г. от ВАК и е присъдена научната и образователна степен „доктор” .

## **Реализирани специализации:**

**1994 г. – 1999 г., общо 7 месеца**, по линия на научния обмен (DAAD fund) в Институт по органична и макромолекулна химия, Университет в Бремен, гр. Бремен, **Германия**, проф. д-р Д. Вьорле .

**2000 г. – 2001 г., 12 месеца**, Университет в Луйфил, гр. Луйфил, Кентъки, **САЩ**, пост-докторска стипендия от Lambda Pharmaceutical (spin-off company, Prof. Alan Morgan & Victor Finger);

**2002 г. – 2003 г., 12 месеца**, Автономен университет в Мадрид, гр. Мадрид, **Испания**, по проект на ЕС 5-та рамкова, Prof. Tomas Torres. Всички тези специализации дават своето ползотворно отражение при изграждането на В.Мантарева като изследовател с високи критерии при решаването на научни проблеми и критичност към получените резултати.

## **II. Оценка на научната активност и научно-изследователска дейност и на кандидата**

Гл. ас. д-р Мантарева се представя на конкурса със следните научни активности:

Глави в книги **-2**, в списания с импакт фактор – **16**, печатни издания с импакт ранг (Scopus, SNIP) – **9** , в списания без индексация **-2**, в печатни издания от научни конгреси – **3**, публикации в дисертация за ОНС доктор“ – **7** , участия с постери **-14**, участия с доклад на научни в конференции или лекция – **5**.

Научните трудове са публикувани в следните списания с импакт фактор

*J. Photochem. Photobiol. B* (IF **-3.11**, 2 бр.)

*J. Porphyrins Phthalocyanines* (IF **-1.43**, 3 бр.)

*Bioorg. Med. Chem.* (IF **-2.90**, 1бр.)

*FEMS Lett.* (IF -2.05, 1бр.)

*Eur. J. Med. Chem.* (IF -3.49, 1бр.)

*Photochem. Photobiol. Sci.* (IF -2.92, 1бр.)

*Photochem. Photobiol.* (IF -2.29, 1бр.)

*Tech. Phys. Lett.* (IF - 0.56, 1бр.)

*Comp. Rend. Acad. Bulg. Sci.* (IF -0.211, 2бр.)

*Писъма в ЖТФ* (IF -0.69, 1бр.)

*Int. J. Cos. Sci.* (1).

Научните трудове с импакт ранг (10) са публикации в пълен текст с авторски права, в том на *SPIE Publisher* (9) и в списание (1) на Медицински университет – Пловдив (*Folia Medica*).

За публикуваните трудове са представени **273** общ брой цитати на **18** научни трудове, с **h**-индекс **11**, като **171** са след защита на дисертацията. Най-много цитати се отнасят до труд № 6 – цитиран 63 пъти, труд № 9 и труд № 4- цитирана по 26 пъти. От представените **32** публикации в **16** гл.ас. Мантарева е водещ автор и автор за кореспонденция.

Гл.ас. Мантарева участва и в 11 **научно-изследователски проекта** за периода 2005-2013. Международни проекти (научен обмен) – с Германия, Индия, Русия, Турция и Израел – **7** бр. Ръководител или участник в проекти по линията на ФНИ-МОМН – **4** бр.

Основните научни изследвания на гл.ас. Мантарева са насочени в една интердисциплинарна област съчетаваща органична, биоорганичната химия, фотохимия и фотофизика. Приятно ми е да отбележа, че чрез изследванията които провежда Ваня Мантарева не само се запазва приемственост на една тематика на лабораторията, но тя успява да я разшири и развие в съответствие със съвременните тенденции. Основно, научните изследвания са насочени към дизайн, синтез, биологична активност и приложение на чувствителни към светлина (фотоактивни)

органични хетероциклени съединения и техни комплекси. Получените резултати са реалистични и същевременно иновативни и много перспективни.

Съгласно представената авторска справка фундаменталните научни и приложни приноси на научно-изследователската работа на гл.ас. В. Мантарева могат да се стематизират в следните направления:

### ***1. Разработване на биологично-активни фотосенсибилизатори за метода фотодинамична терапия***

Осъществен е химичен синтез на ароматни, хетероциклени макромолекули като фталоцианини и нафталоцианини, които се характеризират със симетрична, планарна структура, подходяща за структурни модификации [4, 5, 9, 10, 14]. С целенасочен дизайн на основната молекула са получените фталоцианинови комплекси с II, III и IV валентни метални йони ( $Zn^{2+}$ ,  $Ga^{3+}$ ,  $Si^{4+}$  и  $Ge^{4+}$ ) с което се постига интензивна абсорбция на светлина в спектралния диапазон 680 – 703 нм [9, 10, 14]. Известно е, че метални фталоцианинови и порфиринови комплекси с различни заместители могат да генерират синглетен кислород или кислород-съдържащи радикали при облъчване с видима или близка инфрачервена светлина. В присъствие на фотосенсибилизатори генерираният синглетен кислород ( $^1O_2^*$ ) по така нареченият "тип II механизъм" или индиректен механизъм е с висока реакционна способност и токсичност по отношение на патогенни клетки. Структурата на основната молекула на изследваните фотосенсибилизатори е модифицирана чрез функционализиране в **периферна** (мезо-позиция за порфирини и  $\beta$  – позиция за фталоцианини) или **непериферна** (за фталоцианини) позиция, или чрез заместители при координирания в макроцикъла на молекулата йон, когато той е трета или по-висока валентност ( $Ga^{3+}$ ,  $In^{3+}$ ,  $Si^{4+}$  и  $Ge^{4+}$ ) [4, 5, 7, 9, 10, 13, 14, 21].

Модифицирането на фталоцианиновата молекулата с биологично-активни групи е друг подход за повишаване на фотодинамичния ефект. Със защитена галактоза в периферна позиция на макроцикъла на **ZnPc**, беше постигната и относително добра селективност на галактопираноза-заместени Zn(II)-фталоцианини (**GalZnPcs**) за туморни клетъчни линии [14, 22, 25]. Получени са и имобилизирани фотосенсибилизатори (фталоцианини и фуларен **C60**) върху гранули от полипропилен (100 нм) и са изследвани техните основни фотофизични свойства, като подходящи за фотоинактивиране на патогенни микроорганизми [32]. Установено е, в получените цветни гранули фотосенсибилизаторът е адсорбиран върху повърхността на полимера, което показва, че е във фотоактивно мономерно състояние, което е предпоставка за висок фотодинамичен ефект [32].

## *2. Разработване на методи за фотохимични и фармакокинетични изследвания на фотосенсибилизатори.*

Известни са различни физични и фотохимични методи за изследванията на фотосенсибилизатори при които се следи генериране на синглетен кислород по индиректен метод. Физичният метод, който се използва се основава на емисията на синглетния кислород при 1270 нм и вече на пазара има детектор за близката инфрачервена област за директното му измерване.

За оценка на генерирания синглетен кислород в присъствие на фталоцианинови комплекси, в изследванията на Мантарева се използва индиректен фотохимичен метод, състоящ се във фотоокисление на вещество-гасител на синглетения кислород. Проведени са изследвания при различни условия на експеримента, като дължина на вълната на източника за възбуждане ( $\lambda_{exc}$ ), разтворител и време на облъчване, които са специфични за всеки изследван фотосенсибилизатор. Условията за

провеждане на експеримента се конфигурират в зависимост от оптичните свойства на фотоактивното съединение в биологично-съвместими разтворители [8, 12, 13].

Фармакокинетичните изследвания са разработени на базата на флуоресцентните свойства на изследваните фотосенсибилизатори, хетероцикли от групата на тетрапиролите (порфирины) и тетраизоиндолите (фталоцианини). Флуоресценцията се регистрира или в клетъчни среда или директно в клетъчните култури, тъй като сигналът не се прпокрива с флуоресцентната емисия на ендогенните клетъчни хромофори (албумин, трипсин, хемин, цитохром С, меланин) [2, 3]. Фармакокинетичните изследвания се провеждат в зависимост от биологичните мишени (бактериални или туморни клетки), като се използват различни подходи за качествена и количествена оценка на натрупването, задържането и изчистването на фотосенсибилизатора от клетките.

### ***3. ФДТ с ново поколение фотосенсибилизатори с приложение в био-медицината***

С новосинтезираните целеви фотосенсибилизатори за фотодинамична терапия са проведени сравнителни изследвания с клинично утвърдени фотоактивни съединения, като незаместен Zn(II) фталоцианин (липозомната му форма е клиничен препарат), метиленово синьо и хематопорфириново производно [21,23,31].

Освен клиничното приложение на фотодинамичната терапия при третиране на тумори е установено, че методът успешно може да се използва и при третиране на бактериални инфекции чрез фотоинактивиране на резистентни патогенни микроорганизми като се явява алтернатива на конвенционалната терапия с антибиотици [19-24,27,29-31]. Проведените изследвания за приложение на ФДТ показват, че методът е особено перспективен в областта на денталната медицина, особено при използването на нови по-ефективни фталоцианинови

фотосенсибилизатори в комбинация със съвременните източници на светлина (лазерни източници), необходими за тяхното възбуждане [1,19-24,26,28,29,31].

Представените трудове често са с доста разнообразен авторски колектив. При провеждане на мултидисциплинарни изследвания, от голямо значение за успешно реализиране е способността за работа в екип. Специалисти в твърде различните на пръв поглед области като органичен синтез, лазерна физика и биомедицина, работят много успешно в екип и по мои лични впечатления гл.ас. Ваня Мантарева играе обединяващата роля.

### **III. Учебно-преподавателска дейност**

Под ръководството на гл.ас.Мантарева успешно са защитили трима дипломанти в бакалавърска и магистърски програми. Дори единият от дипломантите вече е зачислен като редовен докторант по тематиката ръководена от Мантарева и е естествено продължение на дипломната работа.

### **IV. Критични бележки и прпоръки**

Документите по конкурса на гл. ас.д-р **Ваня Мантарева** са подготвени перфектно и са в пълно съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ и Правилника за неговото приложение.

Много добро впечатление прави и предственото виждане за бъдещата ѝ изследователска работа с ясни цели и перспективи за приложните аспекти на получените научни резултати в биомедицината.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Голяма част от приносите на научните трудове с които участва в конкурса гл. ас.д-р **Ваня Мантарева** са в разработването на метода фотодинамична терапия като переспективна фото-биотехнология с ново поколение фотосенсибилизатори. Анализът на представените материали показва, че те отговарят и даже надхвърлят значително по обем и качество както националните критерии за заемане на академична длъжност доцент, така и специфичните изисквания на правилника на ИОХЦФ-БАН.

Позволявам си да препоръчам с убеденост на уважаемото Научно жури да гласуват за **присъждането на академичната длъжност “Доцент”** по професионално направление 4.2. „Химически науки”, научна специалност, 01.05.10. „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества” на гл. ас.д-р **Ваня Мантарева**.

07.02.2014 г. София,

Рецензент:

/доц. д-р Иванка Стойнева/