

## СТАНОВИЩЕ

По конкурс за длъжност доцент по: Професионално направление 4.2. Химически науки по: 01.05.10. Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества за нуждите на лаб. „ХББЕ” на ИОХЦФ, обявен в брой 84 на ДВ от 27.09.2013 г..

**от проф. дхн Тодор Георгиев Делигеоргиев**

В конкурса участва един кандидат: гл. ас. д-р Ваня Николова Мантарева, лаб. „ХББЕ” при ИОХЦФ-БАН родена на 21.11.1966. Всички документи които се изискват от закона са предоставени от кандидатката. Върху някои биографични данни на кандидатката няма да се спирам понеже те подробно са предствени от рецензентите. Гл. ас. д-р Ваня Николова Мантарева от лаб. „ХББЕ” при ИОХЦФ-БАН участва в конкурса с 32 научни трудове, извън който са публикациите (7), включени в дисертацията за образователната и научна степен „доктор”. Научните трудове за конкурса (32) са публикувани както следва: 2 като глава от книга; 15 в списания с импакт фактор (IF); 9 в том на поредица с импакт ранг (SNIP); 1 в списание с импакт ранг, 3 в печатни издания от доклади на конгреси и 2 в български списания без индексация. В 16 публикации от описаните 32 работи тя е автор и съответно автор за кореспонденция. Към октомври, 2013 г., са забелязани общо 273 цитирания на 18 научни трудове, с H-индекс 11. Веднага искам да подчертая, че кандидатката е представила внушителен брой материали, които значително надхвърлят изикванията за обявения конкурс. Отлично впечатление ми правят предоставените материали. Участието и в *J. Porphyrins Phthalocyanines-3* бр., *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*,- 2 бр., *Photochem. Photobiol., Sci., Bioorg. & Med. Chem., Eur. J. Med. Chem.*,- 1 бр., и т.н. (да не изброявам всички) ми говорят за високото ниво на изследователската работа извършено от кандидатката. За това говори и участието на известния и сериозен немски учен професор Dieter Wöhrle, от университета в Bremen, Germany, за който знам, че се занимава с фталоцианинови багрила.

Приносителите на представените научни трудове са в една сравнително нова мултидисциплинарна област, която обхваща различни природни науки и има широк спектър от приложения. В основата на развитието ѝ са познанията по органична и биоорганична химия на природни и синтетични ароматни хетероциклени багрила, които са ефективни фотосенсибилизатори при облъчване с подходяща светлина. Понастоящем, хетероцикли от групата на тетрапиролите (порфирины) и тетраизоиндолите (фталоцианини) и техни хетероциклени производни се получават, модифицират и изучават целенасочено за приложения в химията и биологията.

Фундаменталните научни приноси на изследователската и работа могат да се причислят към координационната химия, към електронната молекулна

спектроскопия и към фотохимията. Приложната част на приносите са в насока развитието на метода фотодинамична терапия (ФДТ) като фото-биотехнология с нови области на приложения в био-медицината, а именно за профилактика, фотодезинфекция и като терапевтичен метод за денталната медицина.

Приносите могат да се систематизират в следните направления:

I. В разработването на биологично-активни фотосенсибилизатори за метода фотодинамична терапия.

За оптимизиране на метода фотодинамична терапия основно значение имат природата и физикохимичните свойства на фотосенсибилизатора. По-голямата част от изследванията се отнасят до получаването и охарактеризирането на второ и трето поколение фотосенсибилизатори за ФДТ. Основната структура при тези съединения са различни природни и синтетични хетероциклени багрила с абсорбция в спектралния диапазон между 630–850 нм, в който нативните клетъчни хромофори и водата не абсорбират приложената светлина. Ароматни, хетероциклени макромолекули като фталоцианини (~ 675 нм) и нафталоцианини (~ 760 нм) се характеризират със симетрична, планарна структура, подходяща за структурни модификации. С целенасочен дизайн на основната молекула на новополучените фталоцианинови комплекси, е постигната интензивна абсорбция на светлина в спектралния диапазон 680 – 703 нм. С използваните клетъчно-специфични заместители, е повишена селективността на натрупване за модифицираните фотосенсибилизатори в патогенни клетки.

За фталоцианини и нафталоцианини е установено бързо изчистване от тъкани, което е в резултат най-често от фотоизбелване (от окисление и деструкция) на багрилото по време на облъчване с терапевтични светлинни дози. За порфирини е установена висока фотостабилност при прилагане на терапевтичната червена светлина. Високата фотостабилност за фотосенсибилизатори с приложение за ФДТ, се счита за недостатък, тъй като води до бавно изчистване от тъканите и продължителна и нежелана фоточитотоксичност на здрави тъкани.

Основната част от съединенията, обект на изследванията, са комплекси на фталоцианинови производни. Единични работи са с комплекси на порфирини, нафталоцианини, и фулерен C<sub>60</sub>. Структурата на основната молекула на изследваните фотосенсибилизатори е модифицирана чрез функционализиране в периферна (мезо-позиция за порфирини и в периферна β – позиция за фталоцианини) или непериферна α позиция (за фталоцианини), или чрез заместители при координирания в макроцикъла на молекулата йон, когато той е трета или по-висока валентност (Ga<sup>3+</sup>, In<sup>3+</sup>, Si<sup>4+</sup> и Ge<sup>4+</sup>). Изследвани са новосинтезирани комплекси на някои фталоцианини, на нафталоцианин и на порфирини. Извършените структурни модификации на фотоактивните съединения, имат за цел оптимизиране на основните им фотофизични свойства на абсорбция и флуоресценция, както и на фотохимични свойства, произтичащи от генерирането на синглетен кислород и радикали. Фармакокинетичните свойства, като натрупване, задържане и селективност спрямо болестотворни клетки (тумори, патогенни микроби и вируси) също зависят от структурата на фотосенсибилизатора.

Фотодинамични изследвания с водно-разтворими катийонни, метил-пиридилокси заместени фталоцианини (MPcs) и анионен тетрабензофенокси-Zn(II)-фталоцианин (ZnPcS) са показали предимствата на катийонни комплекси на фталоцианини като ZnPcMe, GaPc1, GaPc2, SiPc1 и на катийонни порфирины RuP и ImP за натрупването им в патогенни клетки.

Извършените структурни модификации на фотоактивните съединения, са направени с цел оптимизиране на основните им фотофизични свойства на абсорбция и флуоресценция, както и на фотохимични свойства, произтичащи от генерирането на синглетен кислород и радикали – механизми за които се счита, че играят основна роля при фотодинамичната терапия.

Като синтетик занимаващ се дълги години със синтез на багрила мога да посоча че с тази трудна област – синтез, пречистване и охарактеризиране на багрилата кандидатът се е справил отлично.

II. В разработване на методите за фотохимични и фармакокинетични изследвания на фотосенсибилизатори.

За изследванията на фотосенсибилизатори по механизъм с генериране на синглетен кислород, за който се счита, че е основен при фотосенсибилизацията (тип II механизъм), са известни физични и фотохимични методи.

За оценка на генерирания синглетен кислород в присъствие на фталоцианинови комплекси, е използван индиректен фотохимичен метод, състоящ се във фотоокисление на вещество-гасител на синглетения кислород. Условието на експеримента, като дължина на вълната на източника за възбуждане ( $\lambda_{exc}$ ), разтворител и време на облъчване, са специфични за всеки изследван фотосенсибилизатор. Фармакокинетичните изследвания са разработени на базата на флуоресцентните свойства на изследваните фотосенсибилизатори (фталоцианин или порфирин). Флуоресценцията е измерима от клетъчни среда или директно в клетъчни култури, тъй като сигналът не се припокрива с флуоресцентната емисия на ендогенните клетъчни хромофори (албумин, трипсин, хемин, цитохром C, меланин). В зависимост от биологичните мишени (бактериални или туморни клетки), са използвани различни подходи за качествена и количествена оценка на натрупването, задържането и изчистването на фотосенсибилизатора от клетките.

III. В развитието на ФДТ с ново поколение фотосенсибилизатори, като иновативна фото-биотехнология с различни био-медицински приложения.

Съществена част от приносите на научните трудове са в разработването на метода фотодинамична терапия като переспективна фото-биотехнология с ново поколение фотосенсибилизатори. Изследванията са провеждани в сравнителен аспект с утвърдени за клинични приложения фотоактивни съединения, като незаместен Zn(II) фталоцианин (липозомната му форма е клиничен препарат), метиленово синьо и хематопорфиринов дериват.

Понастоящем, ФДТ се прилага клинично в терапията на тумори, но е сравнително нов метод за третиране на бактериални инфекции. Антимикробната ФДТ се явява единствена алтернатива за фотоинактивиране на резистентни към конвенционалната терапия с антибиотици, патогенни микроорганизми. Параметрите на провеждане на ФДТ, като доза на фотосенсибилизатора, светлинна доза и времеви интервали между етапите на

фотодинамичния процес, определят ефективното взаимодействие между основните компоненти на фотодинамичния процес: фотосенсибилизатор, светлина и кислород. С новите, по-ефективни фталоцианинови фотосенсибилизатори и светлинни, лазерни източници, необходими за светлинното им възбуждане, а ФДТ се налага като переспективен, нов метод за денталната медицина.

Още дълго може да се пише за приносите на гл. ас. д-р Ваня Николова Мантарева, но аз преустановявам посочването на приносите.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**В заключение мога да кажа, че изпитах истинско удоволствие четейки трудовете на гл. ас. д-р Мантарева. Показвайки завидни умения в тази интердисциплинарна област (синтез, пречистване, определяне на фотофизични свойства, приложение на синтезираните багрила в една твърде перспективна сравнително нова област) аз убедено ще гласувам с “ДА” за присъждането и на научното звание „доцент”. В нейна подкрепа мога да потвърдя убедено, че такива специалисти са нужни на науката, в този труден момент за българската наука.**

София

16.12.2013г

Член на научното жури:.

/проф. дхн Тодор Делигеоргиев/