

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 НО-05-05 7/ 11.02.2015 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 д-р Иван Ангелов.

I. Кратки биографични данни и кариерен профил на кандидата.

Д-р Иван Ангелов в роден през 1953 г. в с. Копиловци Михайловградски окръг. В периода 1971-1973 г. отбива редовната си военна служба. Завършил е Физически факултет при СУ „Климент. Охридски”, София , специалност инженер физик по радиофизика и радиоелектроника през 1978 г. В периода 1978-1980 г. работи в Институт по оптика, София, ДСО „Металхим“ като специалист конструктор в областта на използване на лазерна техника и оптика и по-конкретно проектиране и изследване на лазери на метални пари. В периода 1981-1984 г. е редовен докторант в катедра „Квантова радиофизика, на Физически факултет на Московски държавен университет „М. Ломоносов“ , Москва, Русия. През 1985 успешно защитава дисертация на тема „Изследване на нестационарно комбинирано разсейване на светлината във водород”, получава научната степен – кандидат на физико-математическите науки по специалността радиофизика и квантова радиофизика.

От 1984 до 1994 като н.с. I ст. заема длъжността ръководител отдел “Твърдотелни лазери“ в Институт по оптика, ОЗОНТ, София, ДСО „Металхим“. Занимава с разработка , конструиране, производство и изпитания на лазерни технологични и медицински системи и лазерно-отични системи със специално предназначение

От 1994 г. до момента д-р Иван Ангелов работи в Института по Органична химия с Център по фитохимия при БАН като физик.

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

д-р Ангелов се представя на конкурса със следните научни активности:

Приложен е списък с **55** научни трудове, като 1 е автореферат, 3 броя са публикациите включени в дисертацията за образователната и научна степен „доктор”. Научните трудове за конкурса са **51** след защитата на дисертацията и са публикувани както следва: Глави в книги -**2**, в списания с импакт фактор – **19**, печатни издания с импакт ранг (Scopus, SNIP) – **14**, в списания без индексация -**2**, в печатни издания от научни конгреси – **14**. В **8** от представените трудове е **водещ автор**, а в **10** е **автор за кореспонденция**. Забелязани са общо **205** цитирания на **33** научни трудове. в.т.ч. **195** цитирания на публикациите след защита на докторска дисертация. Изчислената стойност на индекса на Хирш (**h-индекс**) е **7**.

Д-р Иван Ангелов участва в **16 научно-изследователски проекта** за периода 1979-2014 г. В периода 1979-1989 г работи по **6** проекта с ДКНТП, МНО и външни източници. Ръководител или участник в проекти по линията на ФНИ-МОМН – **5** бр. Международни проекти (научен обмен) – с Румъния, Индия, Русия, Турция и Израел **5** бр.

Основните научни и приложни интереси на д-р Ангелов са насочени в една интердисциплинарна област съчетаваща, биоорганичната химия, биофизика, фотохимия и фотофизика. Получените резултати са реалистични и същевременно иновативни и много перспективни за биомедицината и екологията.

Съгласно представената авторска справка за фундаменталните и приложни приноси на научно-изследователската работа на д-р Иван Ангелов могат да се стематизират в следните направления:

1. Изследвания свързани с разработката и приложение на лазерни източници за технологични, медицински и специални цели и на нови светлинни източници

В началните години на своята кариера д-р Ангелов работи активно и придобива знания и умения в областта на лазерната физика, които след това умело и ефективно прилага в своите научни изследвания. Той участва в разработването на газови и твърдотелни лазери и тези разработки имат принос за навлизане на модерни и

ефективни технологии в България за широк клас потребители и могат да намерят разнообразни приложения едно от които е фотодинамичната терапия (ФДТ).

Изследванията на нестационарно комбинационно разсейване в газова среда водят до реализирането на лазер, генериращ импулси с регулируема продължителност на импулса в интервала 100 ps – 1000 ps в цуг с продължителност до 70 μ s. Тази стойност на дълбочина на модулиране θ_m до 2,5 позволява да се генерират спектрално ограничени пикосекундни импулси ($\Delta\nu \cdot \Delta \tau = 0,6 \pm 0,1$) с продължителност 60-100 ps. Това дава възможност при фокусиране на лъчението в газова среда (водород под налягане) да се достигнат интензивности над 100 GW/cm² [18-21]. По този начин могат да се реализират условия за наблюдаване на кооперативни явления в газова среда, като стимулирано двуфотонно излъчване на антистоксова честота във водород и др [45].

Лично дело на д-р Ангелов е създаването на нестандартна експериментална установка за измерване на синглетен кислород, която позволява едновременния мониторинг във времето на абсорбцията и флуоресценцията на вещество-гасител на синглетения кислород, продуциран при фотодинамичен процес от изследваните фотосенсибилизатори, като се регистрират промените и в два компонента.

2. Изследване на свойствата на биоактивни фотосенсибилизатори (физикохимичните, биофизични, фармакокинетични и др.) и изясняване ролята им за повишаване ефективността на ФДТ.

Основните изследвания са насочени към охарактеризиране на свойствата на фотосенсибилизатори (ФС) за ФДТ от групата на ароматни хетероцикленни макромолекули като фталоцианини и порфирини и техни комплекси с II, III и IV валентни метални йони. Изискванията към свойствата на ФС за нуждите на ФДТ (дълговълново поглъщане, ниска нативна цитотоксичност, високи квантови добиви, селективност, оптимални процеси на фотоизбелване и отделяне от организма и др.) налагат дизайна и синтеза на нови фталоцианинови комплекси. Този не лесен синтез е осъществен от колектива в който работи д-р Ангелов. Изследвани са фотофизичните и др. свойства на фталоцианинови производни с Zn²⁺ [1,4, 5, 7, 8, 10,15, 23, 24, 29, 30], Ga³⁺ [8, 10, 12, 26], In³⁺ [8, 10, 25], Al³⁺ [8, 10, 27], Si⁴⁺ [1, 11], Ge⁴⁺ [11] и Pd²⁺ [28] метални йони, които координират макроцикълъ, както и на порфиринови комплекси на Zn²⁺ [17].

С цел повишаване на фотодинамичния ефект молекулата на фотоактивните съединения е функционализирана с различни групи като заместители. Изследвано е влиянието на алкилиране с различни алкилйодиди (метил-, пропил-, хексил- и додецилйодид) на синтезираните в лабораторията фталоцианини с пиридилокси- група, върху свойствата им [4, 7, 13]. Със защитена галактоза в периферна позиция на макроцикъла на **ZnPc**, е постигната и относително добра селективност на галактопираноза-заместени Zn(II)-фталоцианини (**GalZnPcs**) за туморни клетъчни линии [14, 22, 25].

Установено е, че фталоцианините имат максимум на абсорбция около 670 nm и се характеризират със симетрична, планарна структура, подходяща за структурни модификации [4, 5, 9, 10, 14]. Регистрирано е отместване на абсорбцията на светлина от 10 до 35 nm в посока на по-дълговълновия спектрален диапазон (680 – 705 nm) [9, 10, 14]. Изчисленият флуоресцентен квантов добив за изследваните съединения варира от 0.01 до 0.37, а квантовия добив на синглетен кислород е в границите от 0,15 до 0,68, измерени са и времената на живот на възбудените състояния, които са в диапазон от 2,7 до 4,9 ps. **Получените резултати показват, че е налице зависимост на тези величини от масата на координиращия атом и дължината на функционализиращата верига, и това се отразява върху диполния момент на комплекса.**

Изследването на фотоактивни съединения и фотодинамичните процеси протичащи в тях е свързано с оценяване на генерираните ефективни окислителни процеси. Основният механизъм на фотодеструкция на клетките при ФДТ протича по така наречения индиректен механизъм тип II, свързан с генериране на синглетен кислород и намирането на начин за неговото регистриране. Д-р Ангелов прилага както чисто физичен метод (регистриране на емисията на синглетния кислород при 1270 nm) така и фотохимични метод, при който се регистрира скоростта на фотоокисление на вещество-гасител на синглетения кислород, продуциран при фотодинамичен процес от изследвания ФС. За всеки изследван фотосенсибилизатор експерименталните условия са строго специфични. Резултатите получени с експерименталната установка на д-р Ангелов показват, **че квантовият добив на синглетен кислород е обратно пропорционален както на масата на координиращия елемент, така и на дължината на функционализиращата верига [8, 13].**

Фармакокинетичните изследвания са разработени на базата на флуоресцентните спектри на фталоцианини или порфирини. Флуоресценцията е регистрира в клетъчни

среди или директно в клетъчни култури, тъй като сигналът не се препокрива с флуоресцентната емисия на ендогенните клетъчни хромофори (албумин, трипсин, хемин, цитохром С, меланин) [1, 2, 3]. В зависимост от вида на биологичните мишени (бактериални или туморни клетки), са използвани различни подходи за качествена и количествена оценка на натрупването, задържането и изчистването на фотосенсибилизатора от клетките.

3. Изследвания върху ново поколение фотосенсибилизатори с приложение в био-медицината

Значителна част от приносите на научните трудове на д-р Ангелов са в разработването на метода фотодинамична терапия като переспективна фото-биотехнология с ново поколение фотосенсибилизатори.

До сега е известно, че ФДТ се прилага в клиничната практика при терапията на тумори, но е сравнително нов метод за третиране на бактериални инфекции. В трудове [6, 34, 35, 38] са представени резултати отразяващи използването на екзогенни хромофори за да се повиши контрастността и степента на достоверност при фотодиагностика на туморни тъкани. На базата на наблюдаваните спектри (поглъщане, разсейване и флуоресценция) при различните типове кожа са направени изводи, че промяната в интензивността на флуоресцентните сигнали получени при различна дължина на възбуждане, могат да се използват за фотодиагностика на туморни обекти.

Антимикробната ФДТ е перспективна алтернатива за фотоактивиране на резистентни към конвенционалната терапия антибиотици и патогенни микроорганизми. Може да се отбележи, че трудовете на д-р Ангелов имат значителен принос за установяване на фотодинамичното инактивиране на полирезистентни бактериални щамове като *Aeromonas hydrophila*, methicillin-резистентни *Staphylococcus aureus* и др., както и за установяване на активността на някои комплекси на фталоцианините върху микробни биофилми, и изследването на различни комплекси на фталоцианините срещу периодонтални патогени като *Streptococcus mutans* и *Prevotella intermedia* [1,13, 26, 28].

За качествена оценка на локализацията на фотосенсибилизатора в различни биологични обекти (бактериални, туморни клетки или микробиални биофилми), е използвана и конфокална флуоресцентна микроскопия, трудове [1, 11 - 14, 26- 30].

В трудовете [1, 3, 7, 10- 13] количествено е установено е, че **натрупването на фотосенсибилизатор в клетките е обратно пропорционално на плътността на клетките, пропорционално е на величината на мембрания потенциал и**

дължината на функционалната група, резултат, който има голямо значение за приложението на фотосенсибилизаторите в биомедицината ..

Представените трудове често са с доста разнообразен авторски колектив съставен от специалисти от различни области на науката. Толерантният характер на д-р Иван Ангелов и неговата висока научна компетентност са от голямо значение за успешно реализиране на тези интердисциплинарни изследвания и проекти.

Оценявам високо и представеното виждане за бъдещата му изследователска работа с ясни цели и перспективи в областта на тераностиката. Идеята е за създаване на нови фотосенсибилизатори, функционализирани с клетъчно специфични функционални групи, а така също и на по-сложните системи, състоящи се от целево ориентирана транспортираща група, терапевтично активно вещество и диагностично активни съединения .

Предвиждат се и изследвания свързани с прилагането на метода на ФДТ и в екологията

Учебно-преподавателска дейност

Под ръководството на д-р Ангелов успешно са защитили трима дипломанти в периода 1984-1993 г. , Божидар Георгиев Чанков – ТУ , София ,. Валери Бешлийски - Физ. Ф-т, СУ Кл. Охридски , Димитрий Казанцев - Физ. Ф-т , МДУ «М.Ломоносов.

За периода 05.10.2012 г. – 01.03.2013 г., Ивелина Енева, студентка в ФХФ на СУ „Св. Кл. Охридски”, ф.№ 00501 е изработила магистърска дипломна работа на тема: „Фталоцианинови комплекси на Zn(II) и Ga(III) като фотосенсибилизатори за фотодинамична терапия».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализът на цялостна дейност на д-р Ангелов показва, че той е изграден специалист, който проявява творческо аналитично мислене и умение да избира и успешно да решава задачи както с научен, така и с приложен характер. Някои от представените приноси имат потвърдителен научен характер, но голяма част са свързани с разработването на метода фотодинамична терапия като переспективна фотобиотехнология с ново поколение фотосенсибилизатори. Новите фотосенсибилизатори могат да намерят потенциално приложение в био-медицината и денталната медицина за терапия или за профилактика или в екологията.

Материалите, представени от кандидата, 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, с убеденост да препоръчам на уважаемите членове на Научното 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 **д-р Иван Ангелов.**

07.04.2015 г. София,

Рецензент:

/доц. д-р Иванка Стойнева/