

## РЕЦЕНЗИЯ

от д-р Снежанка Методиева Бакалова, доцент в ИОХЦФ – БАН

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор” в

ИОХЦФ – БАН

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 активни вещества”

**Автор:** Мелиха Бахри Алиосман

**Тема:** Zn(II)-фталоцианинови комплекси с аминокиселини като заместители за фотодинамични приложения

**Научен ръководител:** доц. д-р Ваня Николова Мангарева

### Общо описание на представените материали

Със заповед № РД-09-103/08.05.2019г. на Директора на ИОХЦФ – БАН съм утвърдена за член на научното жури във връзка с процедура за защита на дисертация за придобиване на образователната и научна степен „доктор” на асистент Мелиха Бахри Алиосман, редовен докторант в ИОХЦФ – БАН, отчислен с право на защита, считано от 01.01.2018 г., по професионално направление „4.2. Химически науки”, научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества” на тема „Zn(II)-фталоцианинови комплекси с аминокиселини като заместители за фотодинамични приложения”. На първото заседание на научното жури бях избрана за председател на журито и рецензент на дисертацията.

Представеният ми за рецензиране комплект документи и материали на хартиен и електронен носител отговаря на изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИОХЦФ - БАН (стар вариант, отнася се единствено и само за докторанти, зачислени преди 04.05.2018г.) и включва следните документи: Молба за допускане до защита, автобиография, копие от диплома за завършена магистърска степен, протоколи от успешно положени изпити по индивидуалния план за обучение, дисертационен труд, автореферат на дисертационния труд, копия на публикациите, включени в дисертацията, списък на цитатите, списък на

конференциите, на които са представени резултати от дисертацията, както и необходимите административни документи – заповед за зачисляване и заповед за отчисляване.

Темата на представената дисертация е прецизирана и доуточнена спрямо тази в заповедта на зачисляване – „Хидрофилни фталоцианини като фотосенсибилизатори за фотодинамична терапия”.

### **Кратки биографични данни за докторанта**

Мелиха Бахри Алиосман е родена на 15. 10. 1988 г. В периода октомври 2011 г. – март 2013 г. се обучава в СУ „Св. Климент Охридски” и придобива квалификация „Магистър по медицинска химия”. От януари 2014 г. до декември 2017 г. е редовен докторант в лаб. „Химия и биофизика на протеини и ензими” - ИОХЦФ – БАН. В момента е асистент в лаб. „Структурен органичен анализ” - ИОХЦФ – БАН. В представената автобиография (европейски формат) няма данни за основните ѝ научни интереси. Въз основа на представения дисертационен труд, както и на лични впечатления, считам, че основните ѝ научни интереси са в областта на органичния синтез, синтеза на метални комплекси с органични лиганди, синтеза на биологично активни съединения и електронната (абсорбционна и флуоресцентна) спектроскопия.

Тя е съавтор на 6 научни публикации, в 3 от които е първи автор, а в 2 от останалите е втори автор. Три от публикациите са на много високо научно ниво (Q2), като в две от тях Мелиха Алиосман е водещ автор. Забелязани са 13 цитата на представените публикации, което предвид факта, че те са публикувани от 2016 година насам, показва определен интерес на научната общност към тях. Мелиха Алиосман е представила части от научните си резултати на 17 научни форума (1 устен доклад и 16 постера), като в 15 от тях е първи автор. Мелиха Алиосман е участник в 5 приключили или текущи проекти с Фонд Научни Изследвания, както и в проект по линията на ЕБР с Турция и проект за подпомагане на младите учени в БАН. Спечелила е три стипендии, вкл. едногодишна стипендия от турската фондация за научни изследвания в Гебзе технически университет, Гебзе, Турция, 2014 г. Има награда за отлично отчетен първи етап по програма за подпомагане на младите учени в БАН, 2016 г.

## **Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи**

Основните цели на дисертационния труд са част от традиционната научна тематика на групата по фотодинамична терапия в ИОХЦФ – БАН - дериватизация на фталоцианини, синтез и изследване на нови съединения, подходящи за фотодинамични приложения. Тематиката определено е актуална. Постигнатите резултати са във важна и перспективна научна област.

Основната цел на дисертационния труд е разработването на нови фотосенсибилизатори за фотодинамични приложения и изучаване на фотофизичните и физикохимични им характеристики, както и *in vitro* изследвания на биологичната им активност. Поставените цели и задачи са планирани правилно – (i) синтез и доказване на структурата на новите съединения, (ii) регистриране и интерпретация на абсорбционните и флуоресцентни спектри, определяне на квантовия добив на синглетен кислород, изследване на фотостабилност, (iii) определяне на разтворимостта на новосинтезираните съединения и (iv) фотобиологични изследвания. Изброените изследвания са достатъчни от гледна точка на поставените цели и търсените резултати, а именно оценка на новосинтезираните съединения като нови, обещаващи фотосенсибилизатори с подобрени фотофизични и фотохимични свойства, както и с повишена способност за селективно натрупване в малигнени клетки, спрямо досега известните.

## **Познаване на проблема**

В съответствие с поставените цели и задачи на дисертационния труд литературният обзор в първата си част разглежда метода фотодинамична терапия. Дадени са исторически данни, описани са механизмите на фотосенсибилизирание, ролята на кислорода, източниците на светлина, изискванията към фотосенсибилизаторите за приложение в медицината. Втората част на литературния обзор е посветена на фталоцианиновите сенсибилизатори, чиято дериватизация е обект на дисертацията.

## **Методика на изследването**

Изследванията включват синтез на прекурсори за фталоцианинови комплекси, заместени фталонитрили, Zn(II) фталоцианинови комплекси за конюгиране и тетра- и октазаместени конюгати на Zn(II) фталоцианинови комплекси с четири аминокиселини.

Начинът на синтез и пречистване са подробно описани за всеки един случай. Получените съединения са охарактеризирани с ИЧ,  $^1\text{H}$ -ЯМР и мас спектроскопия. За тях са детайлно изследвани електронните спектри, определени са флуоресцентните квантови добиви и времена на живот, както и квантовия добив на синглетен кислород. Проведени са измервания за определяне на фотохимичната стабилност. Оценени са и фармакокинетичните свойства на новополучените целеви съединения, като са определени тяхната фотоцитотоксичност, клетъчното натрупване и антитуморна активност.

### **Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Изложението на материала в дисертацията е оформено на 207 стр. и включва : Литературен обзор (59 стр.), Цели и задачи (2 стр.), Експериментална част (45 стр.), Резултати и дискусия (47 стр.), Изводи (1 стр.), Приноси (1 стр.), Публикувани материали, цитати и участия в мероприятия (4 стр.) и Приложения, съдържащи структурата и спектрите на синтезираните съединения (39 стр.). Цитирани са 154 литературни източника в разделите Литературен обзор и Резултати и дискусия, като наличието на Литература в частта Резултати и дискусия не е отразено в Съдържанието. Номерирането на литературата в частта Резултати и дискусия е независимо от това в Литературен обзор. Материалът от литературата и собствените изследвания е илюстриран с 47 фигури и 62 схеми. Основната част от получените данни са представени в 7 таблици. Схемите, фигурите и таблиците помагат за възприемането, осмислянето и тълкуването на представения материал.

Резултатите от дисертацията са групирани в четири основни раздела: (i) Синтез, (ii) Физикохимични свойства, (iii) Фотофизични свойства и (iv) Фармакокинетични свойства.

Дисертацията е написана ясно на добър научен език. Съдържа оригинални научни изследвания и резултати. Много добро впечатление прави коректното и подробно описание на синтетичните експерименти, както и детайлното спектрално охарактеризиране на получените съединения. Проведените фотофизични и фотохимични изследвания също са на високо научно ниво. Очевидно е, че ас. Мелиха Алиосман е усвоила и надеждно прилага в работата си методите на съвременния органичен синтез. Освен това тя се очертава и като много добър специалист в областта на електронната

(абсорбционна и флуоресцентна) спектроскопия. Изпълнени са образователните цели на докторантурата. Съавторството на 4 публикации с импакт фактор, включени в дисертацията и 7 цитата, сочат еднозначно, че научната подготовка на докторантката надхвърля изискванията както на стария, така и на новия закон за РАСРБ.

### **Приноси и значимост на разработката за науката и практиката**

Проведените изследвания имат научни приноси в областта на органичния синтез – синтезирани са 16 неописани в литературата съединения, от които 8 са целеви цинк (II) фталоцианинови комплекси с аминокиселини, като за целта са разработена нови, многоетапни синтетични схеми, като изходното вещество е фталимид. Разработен е метод за химическа екстракция за количественото определяне на клетъчното натрупване на новите съединения в патогенни клетки. Доказаната висока фотодинамична активност на новите конюгати при гъбични клетки и туморни клетъчни линии с произход млечна жлеза, както и установената относително високата селективност на фотоцитотоксичния ефект на част от новосинтезираните съединения към туморни в сравнение със здрави клетки са предпоставки за евентуални техни бъдещи приложения в практиката.

### **Преценка на публикациите по дисертационния труд и личното участие на докторантката**

Част от научните резултати, включени в дисертацията са публикувани в четири научни съобщения. Всички публикации са в списания с импакт фактор, като две от тях са в престижните списания *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* (IF: 2.680, Q2) и *POLYHEDRON* (IF: 2.067, Q2). В три от публикациите докторантката е първи автор, а в четвъртата – втори, което показва съществения ѝ личен принос при получаването и интерпретацията на публикуваните резултати. Прави добро впечатление и фактът, че представените публикации са с неголям брой (4 – 6) съавтори. По статията в *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* има забелязани седем цитата.

Мелиха Алиосман е представила част от научните резултати в дисертацията на 12 научни форума (1 устен доклад и 11 постера), като във всички е първи автор. 6 от конференциите са международни. Изнесла е и доклад пред общоинститутския семинар на ИОХЦФ – БАН.

## **Автореферат**

Авторефератът е в обем от 46 стр. и много добре обобщава съдържанието на дисертацията. В него коректно са отразени целите и задачите на дисертационния труд, както и основните резултати, заедно със дискусия. Отбелязани са изводите и научните приноси, публикациите и участието в научни форуми във връзка с дисертацията.

## **Критични бележки и препоръки**

Имам следните забележки и препоръки към използваната в дисертацията терминология:

- „Моларен екстинкционен коефициент” е стар термин, трябва да се използва „моларна абсорбируемост”.
- „Вътрешносистемен преход” е неточен превод на „intersystem crossing”. Препоръчвам използването на руския термин „интеркомбинационна конверсия”.
- Излъчвателните преходи са флуоресценция и фосфоресценция, а не флуоресценция и луминесценция (стр.11 от дисертацията).
- „Специфична светлина” е препоръчително да се замени със „светлина с определена дължина на вълната” или „светлина в определен тесен спектрален диапазон”.

Смесване на кирилица и латиница в списъка на съкращенията и обозначенията не прави добро впечатление, още повече че в текста на дисертацията се използва една и съща абревиатура както на кирилица, така и на латиница.

## **Лични впечатления**

Познавам ас. Мелиха Алиосман от 2016 год. В последните 18 месеца тя е активен участник в проект ДН-19/11 от 10.12.2017 г. с ФНИ, на който аз съм ръководител. Досега е участвала главно във фотофизичните експерименти. Прави впечатление много добрата ѝ подготовка в областта на електронната спектроскопия, интересът ѝ към проблемите за

решаване, свързан със желанието ѝ за повишаване на квалификацията си. Провежда експериментите много внимателно и прецизно и на резултатите ѝ може да се разчита. Много е отзивчива, работи с желание, винаги усмихната.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа оригинални научни резултати, които отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответните правилници на БАН и ИОХЦФ – БАН. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на ИОХЦФ – БАН.

Дисертационният труд показва, че докторантката Мелиха Бахри Алиосман притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества” и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания. Предвид гореизложеното убедено препоръчвам **положителна оценка** на проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд и автореферат и постигнати резултати и приноси и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ на Мелиха Бахри Алиосман** 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 активни вещества”.

София, 19.06.2019г.

Рецензент:

/доц. д-р Снежанка Бакалова/