

Становище

От проф. д-р Биляна Панчева Николова

Институт по Биофизика и биомедицинско инженерство, БАН

По конкурс за академичната длъжност „професор“ по професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност 01.05.10 Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества, за нуждите на лаб. „ХБПЕ“, обявен от ИОХЦФ-БАН в ДВ брой 40 от 16.05.2025 г.

С единствен кандидат, който е подал документи за участие: доц. дн Ваня Николова Мантарева, лаб. „Химия и биофизика на протеини и ензими“, ИОХЦФ-БАН

Със заповед на директора на Институт по органична химия с център по фитохимия - БАН съм назначена за член на научното жури в описания по-горе конкурс.

На първото заседание на научното жури се запознахме подробно с материалите, предоставени от доц. Мантарева и установихме, че те отговарят на изискванията на закона за развитие на академичния състав на Република България и правилника на ИОХЦФ-БАН.

Доц. Мантарева завършва ВХТИ-София (сега ХТМУ) през 1990г., придобива научната и образователна степен „Доктор“ 1998г., от март. 2014 г. заема академичната длъжност „Доцент“ в ИОХЦФ-БАН, а през 2021 г. придобива научната степен „Доктор на науките“.

В материалите представени за участие в конкурса е показано разпределението на научните приноси на доц. Мантарева по точки съгласно минималните национални изисквания на ЗРАС на Република България. От представените документи се вижда, че постигнатите резултати от доц. Мантарева покриват, а по някои показатели превишават изискванията заложи в закона.

Кандидатът участва в конкурса след защита на дисертационен труд за присъждане научната степен „доктор на науките“ (2021 г.), която има принос със 100 точки (показател Б).

В група показатели В (хабилитационен труд) са представени 5 научни публикации (3 от тях са публикувани в списания с ранг Q1, а другите две са в списания с ранг Q2). Общо публикациите носят 115т., при необходими 100.

В група показатели Г (научни публикации в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация) са представени 19 научни публикации, които носят 296 точки при необходими 250, както и една публикувана книга на базата на защитен дисертационен труд за присъждане на научна степен „Доктор“.

Като 2 от тях са публикувани в списания с ранг Q1, 5 в списания Q2, 3 в Q4 и 9 в издания с SJR без IF. От представените работи в списания с IF са отпечатани 10 научни статии.

В група показатели Д (цитирания в научни издания, монографии, колективни томове и патенти) при минимални национални изисквания 200 т., което отговаря на 100 цитата, е представен списък с 249 цитата (отговаря на 498 т.), забелязани за периода от 2022 г. до юли. 2025 г., разпределени по статиите.

В група показатели Е кандидатката е представила списък с участия в научни проекти: Участие в национален научен или образователен проект ФНИ 4 броя: 2014-2017 г. (проф. Л. Аврамов, ИЕ-БАН); 2019-2025 г. (доц. И. Ангелов, ИОХЦФ-БАН) 2019-2023 г. (доц. Е. Борисова и гл. ас. Ц. Генова, ИЕ); 2018-2023 г. (проф. Кр. Минкин, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски, ИОХЦФ – партньорска организация);

Участие в международен научен или образователен проект 2 броя: Русия (2020-2022 г.); Полша (2024-2025 г.);

Ръководство на национален научен или образователен проект: ФНИ (КП-06-Н29/11, 2018-2022 г.);

Ръководство на българския екип в международен научен или образователен проект-един: (Турция, 2013-2016 г.; Китай, 2024-2026 г.);

Привлечени средства по проекти, ръководени от кандидата (за брой се попълва общата сума) 120 000 лв. (КП-06-Н29/11, 2018 - 2022 г.) и 50 000 (КП-06-Китай/02, 2024-2026 г.) = 170 000 лв.

По този показател са необходими 150 т., а видно от приложената справка са събрани общо 359 т.

Представените научни приноси на доц. Ваня Мантарева са групирани както следва:

1. Нови фталоцианови комплекси като фотосенсибилизатори за ФДТ: синтез и фотосвойства.

Разгледани са нови структури получени на базата на фталоцианиновия пръстен и биологично-активни фрагменти като заместители. Подбраните метални йони – паладий, никел, галий, цинк, алуминий и лутеций имат принос към прехода на молекулата към триплетно възбудено състояние. Новите структури имат различна позиция на заместителите (метил пиридокси групи), в четирите непериферни позиции на пръстенната фталоцианова молекула. Тази структура има предимството на батохромно отместване в абсорбционния спектър в близката ИЧ-област. Получени са окта-заместени производни с периферни групи-заместители с химически еднозначна структура без позиционни изомери. Прилагана е синтетична процедура, при която първоначално е получаван лигандът, последван от образуване на комплекса. Установени са по-високи добиви и чистота на получените комплекси, спрямо процедурата на директен синтез от мономери.

Биологично-активни въглехидратни групи в непериферна позиция свързани с етерна връзка към фталоцианинови производни, получени като комплекси на лутеций са разгледани като втора серия производни. За получаването им е приложена синтетична

схема с директна циклотетрамеризация. Абсорбционните и флуоресцентни свойства на синтезираните комплекси и конюгати са изследвани с помощта на UV-vis спектроскопия. Фотофизичните параметри на ново синтезираните комплекси показват надеждни свойства за приложение във фотодинамичната терапия (публикации В 1-6, Г5, Г7, Г15).

2. Природни фотосенсибилизатори за фотодинамичен метод: (1) производни на кобаламина - свойства и приноси; (2) антрахинони за ФДТ

2.1. Кобаламини: фото- физикохимични и биологични свойства.

Ролята на кобаламина (витамин В12) в туморната терапия е добре проучена и той намира клинично приложение. Ефектът му се дължи на повишено натрупване в туморни тъкани с помощта на рецепторна молекула – CD320. Изследването на кобаламина за фотобезопасност показват широк концентрационен диапазон на нетоксичност при третиране на ембрионални клетки - BALB 3Т3. При експерименти проведени *in vitro* върху човешки клетъчни линии от рак на гърда (MCF-7 и MDA-MB-231) като самостоятелно, така и в комбинация с фталоцианови комплекси в условия на фотодинамична терапия се доказва зависимост от структурата на комплексите. Установено е, че кобаламинът е слаб като фотосенсибилизатор при облъчване със спектър с максимум 660 нм. Приносът на кобаламина е в намаляване на тъмнинната токсичност на основния фотосенсибилизатор и повишаване на индекса на селективност и фототерапевтична ефективност (публикации В3, Г12).

2.2. Антрахинони от растителен произход: налични резултати и перспективи за разработване на нови фотосенсибилизатори.

Разработват се съединения с антрахинонова структура, на базата на литературен обзор. Антрахинони с произход висши растения се приема, че биха били добра основа за развитие на нови структури фотосенсибилизатори (публикация Г4).

3. Конюгати на фталоцианинови комплекси с протеини и ензими: фото- свойства и ФДТ ефекти.

Изследвани са конюгати на фталоцианинови комплекси с колагенов хидролизат и α -хемотрипсин като потенциални фотосенсибилизатори за фотодинамична терапия. Получените резултати показват свойства за конюгатите, като стабилност в неутрална среда, подходяща преносна система за фталоцианини и флуоресценция в далечната червена област с интензивност, подходяща за диагностика. В сравнение с чистите фталоцианини, конюгатите са оценени с по-ниска цитотоксичност и по-добра селективност, като конюгатът с хемотрипсин е особено перспективен поради по-ниската токсичност към нормални клетки при относително висока селективност и фототерапевтичен индекс. Конюгирането на фталоцианини с биомолекули повишава тяхната биосъвместимост, пренос и намалява нежеланата токсичност. Особено обещаващ е конюгатът с хемотрипсин, който демонстрира най-ниска токсичност към нормални клетки в условия на висок фототерапевтичен ефект (публикации 2В, 4В, 14Г).

4. Разработване на фотодинамичния метод с фталоцианини за социално-значими заболявания (1-2В, 4-5В, 7В, 2Г, 4Г, 6-9Г)

4.1. Антимикробна фотодинамична терапия

Изследвана е фотодинамичната терапия с Pd(II) и Zn(II) фталоцианинови комплекси срещу патогенни бактерии, включително мултирезистентни щамове *Aeromonas hydrophila* и *Flavobacterium hydatis*, като клинични изолати. Pd(II) комплексите показват пълно инактивиране на бактериите при концентрации над 5 μM , като ефектът се дължи на неспецифичното им натрупване в патогенни клетки, като суспензия и биофилми. Установено е, че периферно заместените Pd(II) фталоцианини са по-ефективни от периферно заместените аналози, постигайки пълно инактивиране при по-ниски концентрации.

4.2. Фотодинамична инактивация на вируси

Фотодинамичната терапия може да бъде разгледана и като надежден метод за инактивиране на вируси с обвивка. Тя ефективно блокира инфектирането на клетките-гостоприемници на всички етапи от взаимодействието вирус–клетка. ФДТ се утвърждава като перспективен подход за контрол и намаляване на вирусната активност в експериментални условия.

4.3. Фотодинамична терапия при тумори

Фотодинамичната терапия е ефективен метод за лечение на тумори, като предотвратява развитието на резистентност. Третото поколение фотосенсибилизатори се отличават с подобрена селективност и контролирана токсичност, като периферно заместените комплекси показват по-висока активност върху туморни клетки. Личният принос на кандидатката включва синтез на нови фотосенсибилизатори и разработване на протоколи за тяхното приложение.

Представен е план за бъдещи изследвания, който включва развитие на устойчиви „зелени“ методи за синтез на фталоцианини с използване на ниско-токсични разтворители, йонни течности и дълбоко-евтектични смеси, като целта е тяхното въвеждане в лабораторната практика. В туморната терапия се изследват матричните metalloпротеази (ММП) като естествена мишена и се планира изучаване на ефекта на фотосенсибилизатори и ФДТ върху тях, използвайки модел „орган–върху–чип“. Освен това се развиват проекти с природни фотосенсибилизатори, включително антрахинони, за структурни модификации и изследване на тяхната приложимост в различни фотодинамични приложения.

От приложените документи се вижда, че кандидатът има опит с обучение на докторант, защитил дисертация по тази научната тематика. Счита се, че има добра перспектива за обучение на млади сътрудници и разработване на следващ дисертационен труд.

Нямам критични бележки или въпроси към кандидатката.

В заключение считам, че представените по-горе наукометрични показатели, изведените научни приноси, както и цялостната работа на доц. Ваня Мантарева напълно покриват, а по някои показатели надхвърлят изискванията за придобиване на академичната длъжност „Професор“, заложиени в правилника към закона за Развитие на академичния състав на Република България.

Личните ми впечатления от работата на кандидатката, както и надлежно представените документи по конкурса ми дават основание убедено да препоръчам на научното жури да изготви предложение до Научния съвет на ИОХЦФХ-БАН за избора на Ваня Николова Мантарева за академична длъжност „Професор“ по научно направление 4.2. Химически науки, научна специалност 01.05.10. Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества.

15.09.2025г.

Подпис:

/проф. д-р Б. Николова/