

РЕЦЕНЗИЯ

на документи представени за участие в конкурс за професор

към ИОХ с ЦФ на БАН, обявен в ДВ бр. 103/27.12.2016

за нуждите на професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност

„Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“

направена от доц. д-р инж. Данчо Любенов Даналев

катедра „Биотехнология” на ХТМУ-София

В конкурса за професор по професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“ обявен в ДВ бр. 103/27.12.2016, като единствен кандидат се явява доц. дн Иванка Борисова Стойнева. Документите са окомплектовани съгласно изискванията на закона и нормативните документи, както и правилника на ИОХ ЦФ на БАН.

т.1. Кратки биографични данни и характеристика на научните интереси и на педагогическата дейност на кандидата

От приложената професионална автобиография става ясно, че доц. дн Иванка Стойнева завършва висшето си образование в ХФ на СУ „Св. Климент Охридски“ – София със специалност „Химия“ с отличен успех. Десет години по-късно получава научната степен „доктор“ в професионално направление „Химически науки“ след защита на дисертационен труд на тема „Рi-Специфичност при ензимната хидролиза и синтеза на моделни пептиди”, с ръководител проф. дн Димитър Петков. През 2015 г. доц. Стойнева получава от ИОХ ЦФ на БАН научната степен „доктор на науките“ за защита на дисертационен труд на тема „Дизайн и синтез на пептиди и гликоконюгати с потенциално приложение в биомедицината и екологията“ по научната специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“, където естествено и на нейните научни интереси се развива и продължава цялостната ѝ научна кариера. От 1988 г. до днес доц. Стойнева заема последователно длъжностите н.с. II ст., н.с. I ст. и доцент в лабораториите по „Биокатализа“ и „Химия и биофизика на белтъци и ензими” на ИОХ ЦФ на БАН. Академичната длъжност „доцент“ заема през 1995 г., с което напълно отговаря на изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИОХ с ЦФ на БАН, относно необходимостта за трудов стаж.

Научните интереси на доц. дн. Иванка Стойнева са в областта на биокатализа и биоорганичната химия. Тя се занимава по-специално с биоорганичен синтез на

биоконюгати, пептиди и гликопептиди и изолиране на биоактивни продукти от природни източници с потенциално приложение в биотехнологията, биомедицината и екологията.

През своята кариера доц. Стойнева е водила лекции и упражнения на студенти от различни специалности в няколко Университета както следва:

- 1994-1998 - упражнения към курса по „Биоорганична химия”, Химически факултет и Биологически факултет на СУ „Св. Климент Охридски“ – София
- 2006/2007 - 40 ч. лекции и семинарни занятия по дисциплината „Биотехнологии“ към магистърска програма на специалност „Биотехнологии” на ХТМУ - София
- 2013-2016 – по 20 ч. лекции/годишно и 20 ч. лабораторни упражнения/годишно по дисциплината “Молекулярни основи на фармацевтичните биотехнологии” към магистърската програма на катедра „Биотехнология“ на ХТМУ - София

Под научното ръководство на доц. дн Стойнева са защитили дипломни работи 17 магистри, като бих искал да отбележа, че съгласно действащото в РБългария законодателство тази образователна степен се получава след разработване на експериментална дипломна работа, което изисква и свидетелства и за допълнителни приложни уменията и научни постижения вложени при ръководството на дипломантите от страна на доц. Стойнева. Под ръководството на доц. Стойнева своя дисертационен труд са разработвали четирима докторанти, а на двама е била научен консултант.

т.2. Преглед и анализ на научните публикации, представени от кандидата, за участието му в конкурса

Доц. дн Иванка Стойнева се представя в конкурса за професор с **69** труда, от които **48** са след заемане на академичната длъжност доцент, а **38** от всички работи са извън дисертационния труд за получаване на научната степен „доктор на науките“, разпределени както следва:

- в реферирани списания с и.ф. или JIR - **42** броя с общ и.ф. и JIR **88.705** (*някои от и.ф. на списанията са към настоящия момент поради липса на информация към годината на публикуване*)
- в пълен текст от научни форуми- **15** броя
- автореферати за присъждане на ОНС „доктор“ и НС „доктор на науките“ – **2** броя
- глава от книга – **1** брой

- патенти и авторски свидетелства – 9 броя

От всички 69 представени за участие в конкурса работи:

- 7 бр. влизат в дисертационния труд за присъждане на ОНС ”доктор”
- 21 бр. влизат за придобиване на академичната длъжност „доцент”
- 31 бр. влизат за придобиване на научната степен „доктор на науките”
- 18 бр. са нови не използвани в никоя от научните степени и академичните длъжности

В 29 от работите кандидатката в конкурса за „професор“ е последен автор, а в 6 е първи автор което ясно показва, че тя е носител на научни тематики, по които са направени публикациите и активно участва в тяхното разработване.

Сред списанията с висок и.ф., в които са отпечатани резултати от работата на доц. дн И. Стойнева са: J Biol Chem (IF-7.199), ChemBioChem. (IF-3.94), FEBS Lett. (IF-3.912), Biochem. Biophys. Res. Comm. (IF-2.87), Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects (IF-2.75), Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry (IF-2.47), Photodiagnosis and Photodynamic Therapy (IF-2.52), J. Appl. Microbiol. (IF-2.16), Tetrahedron (IF-2.13) и Tetrahedron Lett. (IF-2.21)

Във връзка с научните разработки на доц. дн Стойнева са забелязани общо 463 цитата, а нейният h-фактор е 13, което показва един отличен отзив сред научното общество, работещо в същата или близка научна област.

т.3. Характеристика и оценка на приносите от научните публикации

От представените за участие в конкурса материали, става ясно, че основните приноси на кандидатката за академичната длъжност „професор” са в няколко направления:

3.1. Изследвания върху гликопротеини и хидролиза на гликозидна връзка.
Изследвани са редица кинетични параметри на ензимите човешка гликозиласпарагиназа и L-аспарагинази. Установените нови субстратни свойства на човешката гликозиласпарагиназа са стимулирали изследванията за развитието на ензимно заместваща терапия при лечението на заболяването аспартилглюкозаминоурия. В допълнение към тази тематика са изследвани ензими изолирани от плесенни шамове, α -галактозидаза и инвертаза. Частично пречистеният ензимен препарат от шам *Penicillium chrysogenum* sp.23 е много полезен при преработката на соеви култури за хранителни цели, поради синергичното действието на двата ензима. Установено е, че ензимът α -галактозидаза може да се използва в съвременната медицината за

преобразуване на кръвни групи и при лечението на болестта на Фабри като ензимно заместваща терапия. Изследван е биоактивен продукт (гликопротеин) изолиран от лечебното растение *Galega officinalis L.*, силен инхибитор на тромбоцитната агрегация. Изведени са някои зависимости структура-активност. Приносът на това изследване се изразява в получаването на биологично активен продукт с дезагрегиращо действие при агрегацията на тромбоцитите и метод за неговото получаване от растителен екстракт. Вещества изолирани от растителни източници с изявено дезагрегиращо действие при агрегацията на тромбоцитите практически не са известни досега. Те могат да намерят приложение в медицината при третиране на пациенти с инфаркти и инсулти. Разработена е полупромишлена лабораторна технология (5 kg суха изходна дрога от лечебното растение) за препаративно получаване на лиофилизирана и обезсолена изходна фракция от водния извлек на лечебното растение *Galega officinalis L.* (публикации 1, 4, 21, 23÷28 и 52).

3.2. Изследвания върху биоактивни пептиди/полипептиди с приложение за социално значими заболявания, в това число:

- ензимо-химичен синтез на инсулин. Чрез това изследване недвусмислено е доказано, че получаването на полусинтетичен човешки инсулин протича по кондензационен механизъм. С помощта на ВЕТХ за пръв път е регистрирано директно участие на алкохол при образуването на реактивоспособно междинно съединение способстващо за ускоряване на реакцията и намаляване на страничните реакции (труд 61);
- природни и синтетични пептиди с потенциални свойства за превенция и терапия при хипертония (публикации 3, 16, 19, 47, 48, 49, 51, 53, 55, 56 и 57);
- природни и синтетични пептиди с потенциални противоболкови свойства (публикации 29, 33, 36)
- антимикробни пептиди (публикации 45 и 62)
- теоретични и моделни изследвания на образуване на пептидна връзка *in vivo*. Получените резултати са дали основание да се допусне, че 2'-ОН едновременно може да приема протон от атакуващия нуклеофил и да подава протон на съседния 3'-кислород от естерната връзка. По този начин се формира циклично шестчленно преходно състояние, което може да се разглежда и като субстрат

подпомогнат каталитичен механизъм на рибозомата (публикации 22, 30, 31, 32, 34, 37÷44, 54, 59, 60, 65, 66, 68, 69).

3.3. Молекулен дизайн и синтез на биоконюгати с потенциално приложение в биомедицината. Полученият в резултат на работата олеинов естер на 3-бензотиазол-2-ил-2Н кумарина притежава обещаващи свойства като хромогенен и флуорогенен ензимен субстрат за липази. Използван е нов подход на редукция на нитро- групи чрез каталитично хидрогениране в присъствие на катализатор 10% Pd/C, като тази реакция е приложена за първи път при фталоцианинови комплекси. Приложен е нов подход за активиране на карбоксилната група на аминокиселините чрез използване на реагента DMTMM.BF₄ и 4-метилморфолин в среда на ниско-кипящ разтворител тетраhydroфуран. В резултат на тези изследвания и приложени модификации на работната процедура, получените съединения са с висока чистота и времето за активиране на карбоксилната група е по-кратко (публикации 2, 5, 6, 7 и 46).

3.4. Изследвания върху гликоконюгати - биосърфактанти. За пръв път е доказано, че моно-рамнолипидната фракция е в пъти по-активна при всички изследвани клетъчни линии в сравнение с дирамнолипидите. Доказана е възможността благодарение на свойствата на изследваните бактериални щамове, в свободно и имобилизирано състояние, да разграждат нефт, алифатни и ароматни въглеводороди, те да бъдат използвани екологичен материал при биологичното пречистване на нефтени разливи и отпадни води, съдържащи смес от ксенобиотици. Разработен е метод за химичен синтез на моделни биосърфактанти. Проведена е естерификация на незащитени моно и дизахариди с цианометилнови естери на наситени мастни киселини. (публикации 8, 10÷18, 20, 49 и 50);

В обобщение може да се каже, че работата на доц. дн Иванка Стойнева е в 4 основни направления. Първото включва изследвания върху гликопротеини и хидролиза на гликозидна връзка. Второто следва закономерно от тематиката на нейната дисертация в областта на пептидният синтез и включва изследвания върху биоактивни пептиди/полипептиди с приложение за социално значими заболявания. И последните две направления са свързани с изследвания върху биоконюгати. Както става ясно от представените публикации на доц. Стойнева тя работи активно с голям брой колеги както от страната, от ИОХЦФ и други Институты на БАН, ФФ на МУ-София, така и с колективи от Република Турция, Германия, Португалия и др. Всичко това показва, че

като учен тя е разпознаваема както у нас, така и в научните центрове на редица Европейски държави.

Бих искал да обърна специално внимание на участието на доц. дн Стойнева като съавтор на глава от книгата BIOSURFACTANTS Research trends and Applications. Това показва нейният ценз като учен в една бурно развиваща се област, за да бъде поканена да напише глава в тази книга, но също така е и свидетелство за нивото на провежданите от нея научни изследвания.

т.4. Преглед и анализ на научните трудове на кандидата, които са извън тези по т.2.

Доц. дн И. Стойнева е представила два автореферата един за придобиване на научната и образователна степен „доктор“ (трудове 35, 31, 58, 63, 64, 67 от списъка с публикации) и един за придобиване на научната степен „доктор на науките“ (труд 9 от списъка с публикации). Разработеният дисертационен труд за ОНС „доктор“ е в областта на **изследване на S-P и S'-P' специфичността в действието на протеинази**. Дисертационния труд е оформен в 9 научни работи, от които 6 в международни списания с и.ф., 2 авторски свидетелства и 1 работа в сборник в пълен текст от международна конференция. Още тогава са забелязани повече от 25 цитата на тези работи, което показва актуалността и разпознаваемостта на разработваното научното направление в международната научна общност.

Дисертационния труд за присъждане на научната степен „доктор на науките“ е оформен върху **31** от трудовете на кандидатката за академичната длъжност „професор“. По този начин тя напълно изпълнява изискванията на **т.3.4.1** от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИОХ с ЦФ на БАН.

Доц. Стойнева е участвала с постери и изнесени лекции в над **50** международни и национални научни форуми, където научната общност е имала възможност да се запознае и оцени развиваните от нея научни тематики и направления.

т. 5. Характеристика и оценка на приносите на научните трудове по т.4.

По-важните приноси от разработения от доц. дн Иванка Стойнева дисертационен труд са:

- Разработен е нов подход за изследване на протеиназната P' специфичност, отразяващ връзката между структурата на нуклеофила и стойността на аминокислотно-хидролизното отношение.
- Успешно е получен Phe¹⁵-апротинин (базичен панкреатичен трипсинов инхибитор) полусинтетично чрез ензимен синтез като е постигната промяна на неговото инхибиторно действие.
- Разработен е оригинален метод за синтез на пептиди, чрез итеративна процедура в нуклеофилна баня и многократно използване на ензима.
- Създаден е и метод за ди-ензимен синтез на пептидният подсладител аспартам и други вкусови пептиди.

Както стана ясно дисертационния труд за придобиване на научната степен „доктор на науките“ е оформен на база 31 публикации, като показва обща научна линия в две от областите на научен интерес на доц. Стойнева, а именно изследвания върху свойствата на пептиди и гликоконюгати и тяхното потенциално приложение. В него тя представя голям брой собствени резултати като критично и с голяма прецизност ги сравнява с наличните в световната научна литература данни по същите тематики.

т.6. Оценка на участието в разработката на научни проекти, представени за участие в конкурса

Кандидатката се явява на конкурса с участие в **21** проекта. От тях тя е ръководител на **7**, а в **13** е участник, което бих си позволил да изтъкна е един добър атестат за нейният опит и способности като ръководител и ценен учен в своята научна област. От всички проекти с участие на доц. Стойнева **7** са с организации от бизнеса, което доказва практическата насоченост и търсенето на реални приложения на нейните разработки.

т.7. Оценка на членството в научни организации и експертна дейност

В съответствие с научните интереси на доц. дн И. Стойнева тя е сред учредителите на Българското Пептидно Дружество. Тя участва в организационния комитет на всички организирани до момента Български Пептидни Симпозиуми, които са с международно участие. Естествено продължение е членството ѝ и в Европейското Пептидно Дружество, обединяващо учени от цял свят в областта на пептидите и белтъците. Логична последователност от голямата нейна дейност в тази посока е избирането ѝ от Българската Пептидна общност за национален представител на България в Борда на Европейското Пептидно Дружество за 4 годишен период от 2010 до 2014 г. През 2012

година доц. Стойнева е поканена в научния комитет на 32-ия Европейски Пептиден Симпозиум, което отново показва уважението на пептидната общност към нейните научни постижения в областта. През 2014 г. в България беше организирано едно от най-големите събития в международен мащаб в пептидната общност 33-ия Европейски Пептиден Симпозиум. Доц. Стойнева беше избрана за съпредседател на събитието, което обхваща над 1000 души учени от целия свят в областта на пептидния и белтъчен синтез и изследвания. След провеждане на събитието тя беше поканена и понастоящем е част от екипа по научна дейност на Борда на Европейското Пептидно Дружество. Допълнително доц. Стойнева е член на Европейска федерация по липиди, Съюз на химиците в България и Българското общество за органична и органометална химия.

През 2009 г. като представител на ИОХ с ЦФ на БАН доц. Стойнева е съорганизатор на проведеното от 21-26.09. Sofia School of Protein Science, From Basic Research to Drug Design, FEBS Practival and Lecture Course, Sofia, Bulgaria, (2009) организирано под егидата на FEBS.

От 2010 г. доц. Стойнева е член на научния съвет към ИОХЦФ-БАН, а от 2013 г. е избрана и за председател на Общото събрание на учените в ИОХЦФ-БАН. През последните 7 години от 2010 до днес тя е Ръководител на лаборатория „Химия и биофизика на белтъци и ензими”, което показва и признанието и уважението на нейните колеги, работещи в сходни направления. Като част от своята работа и задължения доц. Стойнева е участвала в научни журита общо 29 на брой, за присъждане на научни степени и академични длъжности както следва:

- за ОНС доктор – 15 бр.
- за главен асистент – 6 бр.
- за доцент – 7 бр.
- за професор – 1 бр.

Била е член на изпитните комисии за докторантски минимум на 8 докторанта. Поканите да бъде член на във всички тези комисии и научни журита показва още веднъж нейния ценз, високо научно ниво и уважение на колегите със сходни области на научни интереси. Доц. Стойнева е рецензент в редица престижни международни списанията в областта на аминокиселините, пептидите, пептидите, биоорганичната химия и биотехнологиите: Amino Acids, African Journal of Environmental Science and Technology, Process Biochemistry, Peptides and Proteins Letters, Bulgarian Chemical Communications, Biotechnol. Biotechnol. Equipment, Comptes Rendus De L Academie Bulgare Des Sciences и е Гост-редактор на специален брой на списанието Bulgarian Chemical Communications,

посветен на 7-ми Български пептиден симпозиум. Като експерт доц. Стойнева е била Рецензент на 10 броя проектни предложения към ФНИ и 6 броя към НИС на ХТМУ - София.

т. 8. Критични бележки и коментари

Нямам критични бележки към кандидатката за заемане на академичната длъжност „професор”. Отчитайки обема и насоките на научната дейност на доц. дн Иванка Стойнева бих искал да изразя своята готовност за съвместна работа по тематики от общ интерес в бъдеще.

т. 9. Лични впечатления за кандидата;

Познавам кандидатката в конкурса за заемане на академичната длъжност „професор“ доц. дн Иванка Борисова Стойнева от 2001 г, когато проведох шестмесечна специализация по ВЕТХ към лабораторията по „Биокатализа“ на ИОХ ЦФ на БАН под ръководството на проф. дхн Димитър Петков. По време на своята работа имах възможността да бъда обучаван, насочван и да работя с доц. дн И. Стойнева. Голяма част от знанията си в областта на биоаналитичните техники съм придобил в резултат на съвместната ни работа през годините. Личните ми впечатления са, че тя притежава отлични лидерски качества, сериозен научен потенциал, видно и от анализа на научната ѝ продукция и способност за работа в екип, като винаги е подкрепяла в тяхното развитие младите хора и се е опитвала да ги подпомогне и да допринесе за тяхното кариерно израстване.

т. 10. Заключение

Анализирайки данните от цялостната научна, приложна и педагогическа дейност на доц. дн Иванка Стойнева, както и на нейните лични качества, считам, че същата отговаря на всички изисквания на ЗРАСРБ и всички нормативни документи за заемане на академичната длъжност „професор” по научна специалност 4.2. Химически науки (Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества).

С настоящото становище като член на Научното жури убедено гласувам **ЗА** да се присъди на доц. дн Иванка Борисова Стойнева академичната длъжност „**професор**”.

12.04.2017 г.

София

доц. д-р инж. Данчо Даналев