

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р инж. Павлинка Александрова Долашка, ИОХЦФ – БАН, относно обявения конкурс за “Професор” по професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества” за нуждите на лаборатория „Химия и биофизика на белтъци и ензими”, към Института по органична химия с Център по фитохимия, БАН. Настоящият конкурс се провежда съгласно т. 3.4 от Правилника за условията и реда за заемане на длъжности в ИОХЦФ-БАН и решение на НС от 16.02.2017 (Протокол №5).

1. Обща част

Конкурсът за “Професор” по професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества” за нуждите на лаборатория „Химия и биофизика на белтъци и ензими” е обявен в Държавен вестник, в бр. 103 от 27.12.2016 г. Документи е подала доц. дн Иванка Борисова Стойнева, служител в ИОХЦФ-БАН, която е единствен кандидат в конкурса. Тя е подготвила и представила изчерпателна и подредена документация, която съдържа всички необходими материали, указани в Правилника за развитието на академичния състав в ИОХЦФ-БАН и Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ).

2. Кратки биографични данни

Доц. Стойнева завършва през 1978 Химически факултет към Софийски университет „Св. Климент Охридски“ със специалност «Химия», а през 1988 г., защитава дисертация за научна и образователна степен “доктор” на тема: “Р₁ – специфичност на ензимната хидролиза и синтеза на моделни пептиди” в ИОХЦФ-БАН под ръководството на проф. дн Димитър Петков.

След 1995 г. доц. Стойнева работи 12 години като „доцент” в ИОХ-БАН, а през 2015 г. получава научна степен “доктор на науките”, след защита на дисертация на тема: “Дизайн и синтез на пептиди и гликоконюгати с потенциално приложение в биомедицината и екологията”.

3. Представена научна продукция и наукометрични данни

В конкурса за „професор” доц. Стойнева участва с 18 научни труда, извън включените в конкурса за “доктор на науките”. Тези научни трудове са цитирани 5 пъти в научната литература и са с общ импакт-фактор 9,986, което е по-малко от

посочените изисквания от 45 научни труда в точка 3.4.1. от Правилника за реда за заемане на длъжности в ИОХЦФ-БАН.

След придобиване през 1995 г. на академична длъжност „доцент“, тя участва в 48 статии, с общ ИФ 48.60, които са цитирани 313 пъти в научната литература.

В обобщената справка от доц. Стойнева са посочени общ брой 69 научни труда, с общ ИФ 83.19. Те са цитирани 463 пъти, като надвишават желателните най-малко 100 цитирания. Оценка на цялостната научна дейност е Индексът на Хирш (h-индекс) 13, а изискванията са най-малко 10. H-indexът е 10, съгласно базата данни „SCOPUS“.

Получените научни резултати също така са представени в 1 глава от книга, 2 заявки за патенти, 7 авторски свидетелства, както и на 54 международни и национални научни конференции. Всички трудове на доц. Стойнева са свързани с темата на конкурса.

Въпреки, че в справката са представени научните приноси след придобиване на научна степен „доцент“, то обект на рецензиране са само 18 публикувани статии, които не повтарят представените за придобиване на длъжности и научни степени. Пет от тези статии са публикувани в материали от конференции, други 5 са в Български списания с ИФ, две са заявки за патент и четири статии са публикувани в чуждестранни списания, като списанията Journal of Photochemistry and Photobiology и Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, които са с ИФ около 2,5. Доц. Стойнева е автор за кореспонденция на една от 18 научни статии.

4. Оценка на научната дейност и научни приноси

Постигнатите резултати и приноси от основната научна дейност, представена в 18 публикувани статии, с които доц. Стойнева участва в конкурса, тематично могат да бъдат обобщени в следните четири области:

- I. Изследвания върху гликопротеини и хидролиза на гликозидната връзка.
- II. Биоактивни пептиди/полипептиди с приложение за социално значими заболявания.
- III. Молекулен дизайн и синтез на биоконюгати с потенциално приложение в биомедицината.
- IV. Изследвания върху гликоконюгати- биосърфактанти.

Някои от по-важните резултати от проведените изследвания може да се обобщят в четири направления. Те се изразяват в следното:

I. Проведените изследвания по направление I са насочени върху гликопротеини и хидролиза на гликозидна връзка.

1. Резултатите от проведените изследвания върху ензимите α -галактозидаза и инвертаза, изолирани от плесенни щамове, са представени в труд 1. Установени са два продуцента на ензима α -галактозидаза [ЕС 3.2.1.22, α -D-галактозид галактохидролаза], който катализира хидролизата на α -1,6-свързани α -галактозни остатъци от олигозахариди (мелибиоза, рафиноза, стахиоза) и полизахариди (галактоманани). Тези ензими не се секретират от човека и непрехватните животни, поради което α -галактозидите преминават непроменени през стомашно-чревния тракт и причиняват стомашен дискомфорт. Доказано е, че щамът *Humicola lutea* 120-5 и *Penicillium chrysogenum* sp.23 продуцират α -галактозидаза с максимална ензимна активност, съответно с 2000 U/л и 4200U/л, като е разработен и метод за пречистването им. Определен е рН оптимумът между рН 4.5-5.0 и температурен оптимум 55°C за двата ензима.

2. Установена е способността на плесенният щам *Penicillium chrysogenum* sp.23 да продуцира едновременно α -галактозидаза и инвертаза, като комбинираното действие на двата ензима води до бърза хидролиза на олигозахаридите в бобовите и соеви храни, което го прави подходящ за хранителни цели.

Доказани са двата щамове, като евтина изходна суровина за продуциране на високо активна α -галактозидаза, която може да се използва в медицината за преобразуване на кръвни групи и при лечението на болестта на Фабри.

3. Разработен е метод за получаване на биологично активен продукт от лечебното растение жаблек (*Galega officinalis*, L.), който е силен инхибитор с дезагрегиращо действие при тромбоцитната агрегация (труд 4). Предложен е механизмът на действие, като се предполага, че полизахаридната част на биоактивния препарат играе основна роля в потискането на тромбоцитната агрегация.

4. Като важен принос може да се отбележи разработената полупромишлена лабораторна технология за препаративно получаване на лиофилизирана и обезсолена изходна фракция от водния извлек на лечебното растение *Galega officinalis* L.

II. Проведените изследвания по направление II са насочени към природни и синтетични биоактивни пептиди/полипептиди с приложение за социално значими заболявания (труд 3, 12,14).

Известно е, че природните пролинови трипептиди Val-Pro-Pro и Ile-Pro-Pro, или пептиди съдържащи тези фрагменти са АСЕ-инхибитори, с доказан *in vivo* антихипертензивен ефект. В резултат на избрания подход и използване на Fmoc-стратегия при твърдофазния пептиден синтез са постигнати добиви от 55-85 % на целевите пептиди. Голямо предимство на този метод е, че е ефективен и се избягват трудоемките и продължителни пречистващи процедури, които съпътстват течено-фазния синтез на всеки етап. Чрез него е осъществен и твърдофазен синтез на няколко трипептида. Предложен е молекулен дизайн на синтезираните пролинови пептиди. Те са с изразено антихипертензивно действие и имат потенциално приложение за превенция и терапия в биомедицината, а също така и като хранителни добавки.

III. Проведените изследвания по третата група „Молекулен дизайн и синтез на биоконюгати с потенциално приложение в биомедицината” включва две направления:

1. Първото направление е свързано със синтез на α -аминофосфонатни конюгати, които представляват важен клас на биологично активни съединения, които притежават голям потенциал за приложение в медицината и фармацевцията (труд 5).

Синтезирани са нови хибридни структури, съчетаващи антрацен и фуран съдържащ аминоксифосфонат. Особено важно достижение в това изследване е пречистване на колона на енантиомери от смеси, както аналитично, така и в полупрепаративен режим. Определени са спектралните им свойства и биологична активност. Доказан е слаб генотоксичен ефект на чистите енантиомери, както и умерен кластогенен и висок антипролиферативен ефект върху клетки от костен мозък на мишки. Синтезираните енантиомери могат да се използват като инхибитори на ензими, имитиращи тетраедричен интермедиат или като съединения с антимикробна, антитуморна и антивирусна активност.

2. Второто направление е свързано с дизайн, синтез и определяне на фотофизичните и биологични свойства на фталоцианинови конюгати (труд 2, 6,7).

- Като постижение може да се отбележи синтезът на нови фотосенсибилизатори, на базата на мономолекулни лутеций фталоцианини с кватернизирани периферни и непериферни заместители (труд 7). Определени са високи стойности на квантовия добив на синглетен кислород, на повишената фотостабилност и подобрената селективност на нови фотосенсибилизатори чрез

фотохимични и фотофизични методи, които предсказват ефективността им при фотодинамична терапия.

- Получени са нови съединения, които са конюгати на Zn фталоцианин с аминокиселините тирозин, аргинин и фенилаланин ZnPcTyrBoc (труд.6), ZnPcTyr, ZnPcBocArg(Tos) и ZnPcBocPhe. Използван е нов подход при фталоцианинови комплекси за редукция на нитро- групи чрез каталитично хидрогенолиза в присъствие на катализатор 10% Pd/C (труд 2). Проследена е цитотоксичността и фотодинамична активност на тези съединения по отношение на туморни клетъчни линии и патогенни микробактерии.

IV Проведените изследвания по направление IV обхващат пречистване, структурно характеризирани на гликоконюгати- биосърфактанти (труд 8,13).

Въпреки че това е нова тема за доц. Стойнева, проведени са интензивни изследвания върху повърхностно активни вещества, продуцирани от бактериалния щам *Rhodococcus wratislawiensis* BN38. Получените гликолипиди са определени като трехалозолипиди, рамнолипиди, или софоролипиди.

Следва да се отбележи, че научните трудове на доц. Стойнева обхващат различни области на научните изследвания и са проведени в сравнително кратък период от време, особено след 2015 год. От представените 18 научни труда след хабилитирането ѝ, 9 са публикувани през 2016 и 2017 г. и са проведени в сътрудничество с различни научни колективи.

Така изложените по-важните резултати от научната дейност на доц. Стойнева след получаване на научна степен „доктор на науките” допълват научните постижения от цялостната ѝ дейност. Развитие в тази насока са и представените перспективи за бъдещи изследвания, като:

1. Изолиране и изследване на иновативни пептиди с антибактериални свойства от природни източници (земноводни) или химичен синтез на моделни структури като алтернатива на антибиотиците.
2. Изследвания върху непатогенен щам *Ps. Putida* за изолиране и доказване на нови природни продукти, като нови рамнолипидни структури, терпеноиди, не-рибозомни пептиди и други.
3. Изследване на антитуморна активност на биосърфактанти чрез нов перспективен метод електропорация.

5. Участия в научни конференции и проекти

Резултатите от научните изследвания на доц. Стойнева са представени на национални и международни научни форуми. Кандидатът е представил списък с участия в 32 международни конференции и в 21 конференции, проведени в България с международно участие.

Участието на доц. Стойнева в научно-изследователски проекти е пряко свързано с тематиката на научно-изследователската ѝ дейност и заеманите от нея позиции през годините. Тя е участвала в 21 научни проекта за периода от 1987 г. до 2016 г., като е била ръководител на 4 проекта и участник в 17 научни проекта.

6. Експертна дейност

От представената справка е видно, че експертната дейност на доц. Стойнева е в няколко направления.

1. Преподавателската дейност на доц. Стойнева се изразява в изнасяне на лекции и провеждане на лабораторни упражнения за:

- курс към магистърска програма при ХТМУ, София "Молекулярни основи на фармацевтичните биотехнологии",
- лекции към магистърска програма „Биотехнологии”,
- упражнения към курс „Биоорганична химия” в Химически и в Биологически факултет на СУ, София.

2. Доц. Стойнева е участвала като ръководител и консултант на 15 защитени магистърски работи и в защитата на две предстоящи.

- ръководи обучението на докторанти, като 2-ма са отчислени с право на защита и 2-ма докторанта са със срок на подготовка от 2015 г. до 2018 година.
- консултант е на двама докторанта, като единият е защитил през 2012 г.

3. Като участник в научно жури изготвя рецензии и становища в:

- 7 конкурса за „доцент”,
- 1 конкурс за „професор”,
- 15 конкурса за присъждане на образователна и научна степен "доктор";
- комисии за избор на 5-ма гл. асистента;
- комисии за изпит по специалността на 8 броя докторанта.

4. Рецензент е на статии в научни списания: Process Biochemistry, Amino Acids, Biotechnol. Biotechnol. Equipment, African Journal of Environmental Science and

Technology, Peptides and Proteins Letters, Bulgarian Chemical Communications, Comptes Rendus De L Academie Bulgare Des Sciences.

5. Рецензент е на 10 броя проектни, предложения към МОН и на 6 броя проектни предложения към ХТМУ, София.

6. Доц. Стойнева членува в 7 научни организации и е била член на 4 организационни комитети на научни мероприятия.

- от 2013 до 2016 г е председател на Общото събрание на учените в ИОХЦФ-БАН;
- от 2010 г. до сега е член на Научния съвет на ИОХЦФ-БАН,
- от 2010 г. до сега е ръководител на лаборатория „Химия и биофизика на белтъци и ензими”.

Заключение: От гореизложеното е видно, че доц. Иванка Стойнева има научни постижения, които освен фундаментални изследвания са свързани и с научно-приложни разработки. След своето хабилитиране тя се включва в разработването на различни научни тематки и участва в научни проекти.

Доц. Иванка Стойнева удовлетворява изискванията на Закона за академичното развитие в РБ, Правилника за неговото прилагане и Вътрешните правилници на БАН и ИОХЦФ-БАН за заемане на академичната длъжност „**Професор**”, което ми дава основание да препоръчам на уважаемото Научно жури и на НС на ИОХЦФ-БАН да ѝ бъде присъдена.

София, 12.07.2017 г.

Подпис:

/проф. д-р, инж. П. Долашка/