

РЕЦЕНЗИЯ

по конкурса за заемане на академичната длъжност **професор**
по област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика,
професионално направление 4.2. Химически науки (Органична химия)
в Катедра „Органична химия” на Департамента по химични науки на
Химикотехнологичния и металургичен университет, обявен в ДВ бр. 55 от 19.07.2011 г.

Жури, назначено със заповед на Ректора на ХТМУ, № НД-20-363 от 20. 09. 2011 г.

за провеждането на конкурса с единствен кандидат

доц. д-р Емилия Димитрова Найденова

от член на научното жури и рецензент: проф. дхн Валерий Христов Христов,
тел. 0898 456 621, Шуменски университет „Епископ Константин Преславски”

1. ПРОФЕСИОНАЛНО РАЗВИТИЕ НА КАНДИДАТА

Доц. д-р Емилия Найденова е завършила средно образование в Техникума по каучук и пластмаси в София, след което се дипломира завършвайки Химикотехнологичния и металургичен университет (тогава Висш химикотехнологичен институт), специалност “Технология на каучука и пластмасите” през 1982 год. със защита на дипломна работа на тема: “Използване на съполимер на винилпирилодон и малеинов анхидрид като носител на нискомолекулни цитостатици” с научни ръководители проф. М. Георгиева и проф. Борис Алексиев. От 1983 до 1988 г. е докторант към катедра “Органична химия” на ХТМУ, като през 1991 г. придобива научната и образователна степен **доктор** по органична химия (тогава кандидат на химическите науки), след изработване и защита на дисертация на тема: “Синтез и охарактеризиране на аспартам и негови аналози” под научното ръководство на проф. дхн Борис Алексиев. От 1988 г. до сега доц. Найденова заема следните длъжности в ХТМУ: специалист химик (1988-1991), ст. асистент (1991-1992), гл. асистент (от 1993-2004) и се хабилитира през 2004 г. като **доцент** по органична химия. От 2006 г. до сега е ръководител на катедра “Органична химия”.

2. НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

Доц. Найденова е представила списък и копия на 39 публикации за периода след придобиване на научното звание (сега академична длъжност) **доцент** (след 2004 год.). Публикациите могат да бъдат групирани по следния начин: 21 публикации в реферирани международни издания с импакт фактор (общ импакт фактор 40.35), 9 публикации в национални издания - всички на английски език, 9 доклади на научни форуми публикувани в пълен текст в сборници (също на английски език). Кандидатът е представила списък и копия на 40 резюмета от участия в научни форуми, от които 19 международни форуми и 21 национални. Получените от доц. Найденова научни резултати са намерили отражение в химическата литература като във връзка с тях са забелязани 108 цитати, от които 79 са цитати от чуждестранни автори, 17 - са от български автори, а 12 – са цитати в докторски дисертации (10 български и 2 чуждестранни). Кандидатът е представил ксерокопия на една част от статиите, в които са цитирани трудовете му, поради което мога да преценя характера на цитиранията, а именно, че цитиранията не са само споменавания, а в повечето случаи са с коментар.

Статиите в реферирани международни издания с импакт-фактори са публикувани в следните списания: по 3 статии в *Amino Acids* и *Heteroatom Chem.*; по 2 статии в *Acta Crystallographica Section C* и *Acta Crystallographica Section E* и по една статия в *Eur. J. Pharm.*, *Bioorg. Med. Chem.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *Eur. J. Med. Chem.*, *Cent. Eur. J. Chem.*, *Croat. Chim. Acta*, *Cell Biochem. Function*, *Protein & Peptide Lett.*, *PSSi*, *Compt. Rend. Chim.* и *J. Org. Chem.*

Научните трудове на доц. д-р Емилия Найденова са в изключително интересна област - химия на пептидите: синтез, спектрално охарактеризиране и биологична активност. Представените научни публикации показват, че научно-изследователската дейност на доц. Найденова е извършена по темата на конкурса - в областта на органичната химия. Научната тематика на кандидата е традиционна за катедра "Органична химия" на Химикотехнологичния и металургичен университет и е свързана с имената на проф. дхн Борис Алексиев и проф. дхн Любомир Везенков, които въвеждат доц. Найденова в областта. Кандидатът започва научната си кариера в тази област, работи и защитава докторската си дисертация по нея, хабилитира се като доцент и продължава да публикува вече с помощта на докторанти и дипломанти и на сътрудничество с колеги от други университети и от различни области. Необходимо е да се отбележи, че през последните 5 години доц. Найденова внесе ново развитие в това направление, а именно синтез, спектрално охарактеризиране и изследване на биологичните свойства на α -аминофосфоновы киселини и пептиди на тяхна база.

Основните научните приноси на кандидата могат да се характеризират като разработване и оптимизиране на синтетични подходи за синтез на органични съединения, притежаващи биологична активност и потенциал за приложение като такива. Приносите на кандидата са основно синтетични и в повечето случаи са водещи в рамките на хармонично сътрудничество с колеги от други области. Могат да се обобщат в следните направления:

➤ Синтез и биологично действие на пептиди и аминокиселинни производни.

- Синтезирана е серия от нови енкефалинови аналози, съдържащи S-цистеинови производни и е изследвана тяхната опиоидна активност с цел изясняване на зависимостта структура - биологична активност;

- Чрез твърдофазен пептиден синтез са получени и изследвани антикоагулантни пептиди с 20-аминокиселинна последователност с цел да се установи ролята на GPIIa поединицата от тромбоцитния рецептор GPIIb/IIIa;

- Осъществен е синтез и е изследвана биологичната активност на нови аналози на N/OFQ(1-13)NH₂, най-скъсеният фрагмент, който притежава същата активност, както природния неuropeптид ноцицептин, известен още и като Орфанин FQ(N/OFQ). Получена е и серия от нови хексапептидни лиганди на ноцицептиновия (NOP) рецептор и е изследване тяхната биологична активност с цел изясняване на зависимостта структура-активност. Използван е твърдофазния пептиден синтез Fmoc (9-флуоренил метоксикарбонил) стратегия, поради предимствата, които има тя пред Boc-стратегията;

- разработен е нов синтетичен метод за получаване на енантиочисти β-триптофанови аналози ((S)-2-индолил-β-аланини). Показано е, че β-нитроакрилатът е подходящо спомагателно съединение за асиметрично алкилиране на индоли по Friedel-Crafts. Синтезите са осъществени на базата на многоетапна синтеза, включваща синтез на хирално спомагателно съединение, редукция на нитро-група, отстраняване на хиралното спомагателно съединение и въвеждане на Fmoc-групата.

➤ Получаване на производни на спирохидантоини и хидантоини, на α-аминофосфоновы киселини и на пептиди получени на тяхна база.

- Изходните спирохидантоини са получени от съответните циклични кетони под действие на KCN и (NH₄)₂CO₃ по реакцията на Bucherer-Bergs, след което са синтезирани и охарактеризирани редица техни производни;

- Проведени са рентгеноструктурни изследвания на синтезираните 3-амино-циклоалканспиро-5-хидантоини като е определена кристалната им структура. Осъществен е синтез и са изследвани противотуморните свойства на платинови комплекси с лиганди 3-амино-циклоалканспиро-5-хидантоини;

- Синтезирани и охарактеризирани са три нови дипептидни миметици чрез реакция на 2-амино-5,5-диметилхидантоин-2,4-дион със защитени аминокиселини по TBTU/ DIEA метода (2-(1-хидроксibenзотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилкарбамид тетрафлуороборат) / (N,N-диизопропилетиламин);

- Получени и охарактеризирани са серия от нови циклоалканспиро-5-хидантоинфосфонови киселини при реакция на циклоалканспиро-5-хидантоин с формалдехид и фосфорен трихлорид. На тяхна база е осъществен синтез на серия от нови фосфор-съдържащи дипептидни миметици като потенциални биологично активни вещества;

- Нови аминокиселини, съдържащи хидантоинова структура, са синтезирани по два метода: на Engelmann и Pikl и на Kabachnik-Fields, а техните структури са потвърдени чрез ИЧ, ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ и ^{31}P -ЯМР спектрални данни;

➤ Синтез, спектрално охарактеризиране и изследване на биологичните свойства на α -аминофосфонови киселини и пептиди с тяхно участие. Основният мотив в тези научни разработки е използването на потенциала на тази група съединения като биологично активни вещества и перспективността на работата по целенасочения синтез на нови α -аминофосфонови киселини - производни на N-фосфонометилглицин с противотуморна активност.

- Синтезирани с висок добив са 5 нови, неописани в литературата, α -аминофосфонови киселини - производни на N-фосфонометилглицина, на базата на 1,3-оксазолидин-2-он по реакцията на Engelmann и Pikl;

- По метода на Kabachnik-Fields са синтезирани и охарактеризирани 5 нови, циклоалканаминофосфонови киселини, също производни на N-фосфонометилглицина;

- Синтезирани са 2 нови фосфопептида чрез твърдофазен пептиден синтез по Fmoc-стратегията;

- Синтезиран и охарактеризиран е α -етил-N-(фосфонометил)глицин по два нови методи: от 3-етил-2-хидрокси-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринан и от α -етил- α -N-(хидроксиетиламино)-метилфосфонова киселина;

Следва да се подчертае, че доц. Найденова (съвместно със съавторите проф. К. Троев и д-р П. Тодоров) е обобщила удачно в обзорната статия в *Amino Acids*, **2010**, 38, 23-30 (IF=4,106) направеното от други автори и от нея в областта на синтеза и биологичната активност на аминокиселините.

- Синтезирани са нови хексапептидни аналози, в които Arg в първа позиция е заместен с 1-[(метоксифосфоно)метиламино]циклоалканкарбоксилни киселини с 5-, 7- и

8-членен пръстен. Синтезите са проведени по твърдофазния метод Fmoc-стратегия и Rink Amide MBHA смола като носител;

- Синтезиран е и хептапептиден миметик, в който преди Arg¹ е прикачен 1-[(метоксифосфоно)метиламино]циклопентанкарбоксилен остатък. Това дава възможност да се установи значението на Arg¹ и ацетилната група;

Доц. Найденова е участвала и участва като ръководител в два национални проекти, а като член на колектива е участвала в 3 проекти, финансирани от Фонд „Научни изследвания“ при MOMH. Ръководител е била на 6 университетски проекти и член на колектива на 2 проекти, финансирани от НИС на ХТМУ.

3. НАУЧНО-ПРИЛОЖНА ДЕЙНОСТ

По мое мнение, резултатите от биологичните изследвания на синтезираните аминокиселинни производни, спирохидантоини и хидантоини, α-аминофосфоновите киселини и на пептиди получени на тяхна база могат да се класифицират като научно-приложни. Накратко ще спомена някои от резултатите от биологичните изпитания в научните разработки на доц. Найденова.

- Синтезираните аналози на N/OFQ(1-13)NH₂ показват силно инхибиторно действие върху електрически предизвикани съкращения на гладки мускули и тази тяхна активност не е свързана с класическите опиоидни рецептори;

- Изследвани са *in vivo* ефектите на ноцицептин /OFQ(1-13)NH₂ върху нивото на липидната пероксидация и клетъчно ензимни и неензимни антиоксиданти в мозъка на контролни и третирани с каинова киселина плъхове;

- За първи път е изследван генотоксичния и антипролиферативен ефект на синтезираните хидантоинфосфоновите киселини. Те показват умерен кластогенен и висок антипролиферативен ефект върху миши костномозъчни клетки;

- Изследвани са цитотоксичния, кластогенния и антипролиферативния ефекти на синтезирани α-аминофосфоновите киселини, както и на техни натриеви и изопропиламониеви соли. Биологичните изследвания показват, че новосинтезираните съединения притежават две основни биологични характеристики. Те слабо увреждат хромозомната структура на нормалните костномозъчни клетки в опитни животни и значително подтискат клетъчната пролиферация. Тези характеристики са предпоставка за изследване на тези вещества за потенциален цитостатичен ефект върху подходящи туморни линии;

- Проведени са изследвания върху туморни клетъчни линии с оглед установяване на очаквано противотуморно действие на новосинтезираните циклични аминокиселини. Резултатите от цитотоксичните изследвания показват, че новите

аминофосфоновы киселини проявяват противотуморната активност, съчетана с ниска кластогенност. Установено е, че: 1) въвеждането на фосфонатна група в молекулите на съответните циклични аминокиселини води до възникване на противотуморна активност; и 2) нарастването на молекулната маса, респективно на големината на циклоалкановия пръстен в молекулата на изследваните аминокиселонати, води до повишаване на противотуморна активност;

- С хексапептидните аналози, в които Arg¹ е заменен с 5-, 7- или 8-членен цикличен фосфонатен остатък са проведени *in vitro* скринингови изследвания за агонистична активност върху електрически предизвикани съкращения на гладко-мускулни сегменти от простатичната част на *vas deferens* от плъх.

- С получените аналози са проведени допълнителни *in vivo* изследвания за установяване на техните аналгетични ефекти. Ефектите на новосинтезираните N-модифицирани хексапептидни аналози върху ноцицепцията са изследвани в мъжки плъхове посредством два теста, въвличащи механо- и терmoreцепторите;

- Хексапептидите с включени аминокиселонатни остатъци с 5- и 7-членен пръстен съответно и със запазен Arg в първа позиция статистически достоверно понижават противоболковия ефект за целия период на изследване, което показва, че освен опиоидно, те притежават и антиопиоидно действие.

4. УЧЕБНО-ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

Към научната активност, в подкрепа на кандидатурата на доц. Найденова в този конкурс за **професор**, добавям и нейната изключително активна учебно-преподавателска дейност във всичките три степени на обучение във висшето образование. През последните пет академични години чете лекциите и води семинарните и лабораторните занятия по Органична химия – I и II част (с преподаване на френски език) на студентите от специалността „Индустриална химия с преподаване на френски език” от ОКС „магистър”.

Доц. Найденова е разработила учебните програми в ХТМУ по следните дисциплини:

- 1) В ОКС „Бакалавър”: „Органична химия на природните вещества” (с преподаване на френски език) на студенти от специалността „Инженерна химия и устойчиво развитие”; „Органична химия” – I и II част на студентите от специалността „Органични химични технологии”; „Органична химия” на студентите от специалностите „Неорганични химични технологии”, „Химично инженерство” и „Метериалознание”; „Органична химия” – II част на студентите от специалността „Биотехнологии”; 2) В ОКС „Магистър”: „Органична химия” – I и II част (с преподаване на френски език) на студентите от специалността „Индустриална химия с преподаване на френски език”; „Синтез и структура на биологично активни пептиди” на студентите от всички магистърски

специалности; „Химия на хетероциклените съединения” на студентите от всички магистърски специалности.

За периода след придобиване на научното звание (сега академична длъжност) доцент (след 2004 год.), доц. Найденова е ръководител на двама докторанти успешно защитили дисертации, на един докторант, който е пред защита на дисертация, на един докторант III-та година и един – II-ра година. Под нейно ръководство са защитени 6 дипломни работи на студенти и е ръководител на стажанти от специалността “Индустиална химия” с преподаване на френски език.

Представила е документи удостоверяващи, че е извършвала учебно-преподавателска дейност в University of Ioannina, Гърция, Ecole National Supérieur de Chimie de Montpellier и IBMM Université Montpellier 1&2, Франция по програмата Еразмус за обмяна на опит и работа със студенти.

Доц. Найденова е съавтор на учебното пособие „Ръководство за лабораторни упражнения по органична химия”, ХТМУ, 2008 год. с автори гл. ас. д-р Д. Даналев, гл. ас. д-р Н. Калоянов, проф. д-р Л. Везенков, доц. д-р Е. Найденова. Не е представен разделителен протокол от съавторите, както и в предговора към изданието авторите не са описали кои глави от кого са изработени, но очевидна е водещата роля на доц. Найденова, наред с тази на проф. Везенков. Подготвен за издаване и е под печат учебника „Записки по органична химия” на френски език за студентите от специалност „Индустиална химия” с преподаване на френски език.

Участва в работата на Комисии за дипломни защиты във френските университети INP ENSC-Toulouse, Ecole National Supérieur de Chimie de Montpellier; IBMM Université Montpellier I, а също и в комисията по дипломни защиты за бакалаври и магистри в „Целулоза, хартия и опаковки”.

Считам, че научно-изследователската и учебно-преподавателската дейност на доц. Найденова са много добре балансирани.

5. ЕКСПЕРТНА ДЕЙНОСТ

Доц. Найденова е член на Европейското пептидно дружество, член е на Управителния съвет на Българското пептидно дружество, член е на Съюза на учените в България.

Доц. Найденова беше член на Специализирания научен съвет по „Органична химия и Органична технология” към ВАК, била е рецензент на две докторски дисертации, на научни проекти и на научни публикации в редица реномирани международни списания като *Molecules*, *Bioorg. Med. Chem.*, *Struct. Chem*, *Eur. J. Med. Chem.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, *Peptides*.

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представените по конкурса материали, както и личните ми впечатления от тригодишната ни съвместна работа като членове на Специализирания научен съвет по органична химия и органична технология, свидетелстват, че доц. д-р Емилия Димитрова Найденова е компетентен учен с международно признание в областта на пептидната химия и органичния синтез и висококвалифициран преподавател в областта на органичната химия. В конкурса доц. Найденова се представя с предостатъчни по обем и качество научни и преподавателски приноси за заемане на академичната длъжност **професор** по органична химия на Химикотехнологичния и металургичен университет.

Като имам предвид моята убеденост, че изследователската и учебно-преподавателската работа на доц. Найденова значително превишава изискванията на Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ХТМУ за заемане на академичната длъжност **професор**, си позволявам да препоръчам на уважаемите членове на Научното жури да присъдят на доц. д-р Емилия Димитрова Найденова академичната длъжност **професор** по област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки (Органична химия) на Химикотехнологичния и металургичен университет.

09. 11. 2011 г.

София

Рецензент и Член на Научното жури:

(проф. дхн Валерий Христов Христов)