

СТАНОВИЩЕ

ОТНОСНО: конкурс за заемане на академичната длъжност „професор” по професионално направление 4.2. „Химически науки”, научна специалност „Органична химия”, обявен в ДВ бр. 43/31.05.2019.г. и на интернет-страницата на ИОХЦФ-БАН,

ОТ: професор дн Иванка Борисова Стойнева, (асоцииран член) в ИОХЦФ-БАН, член на научното жури съгласно Заповед на Директора на ИОХЦФ-БАН № РД-09-186/26.07.2019 г.

УЧАСТНИК В КОНКУРСА: доцент д-р Деница Янчева Панталеева от ИОХЦФ-БАН

Общо представяне на процедурата и кандидата

В конкурса, обявен на основни чл. 38 (4), (6) от Правилника за условията и реда за заемане на академичната длъжност ‘професор’ в ИОХЦФ-БАН за нуждите на лаб. „Структурен органичен анализ” участва един кандидат – доц. д-р Деница Панталеева.

Представените от доцент д-р Деница Панталеева материали на хартиен и електронен носител отговарят на критериите на **ИОХЦФ-БАН** за заемане на академичната длъжност “професор”.

Доцент д-р Деница Панталеева е завършила Химически факултет - СУ “Св. Кл. Охридски” през 1999 г. като магистър по органична и аналитична химия. В периода 2000-2003 г. е редовен докторант в ИОХЦФ –БАН с научен ръководител проф. Цонко Колев. След успешна защита на докторска дисертация през 2004 г. е назначена като гл.ас. в лаб. „Структурен органичен анализ” при ИОХЦФ-БАН, а от април 2015 г. е доцент в същата лаборатория, където работи и досега.

Обща характеристика на научната, научно-приложна и преподавателска дейност на кандидатката

За участие в конкурса доцент д-р Деница Панталеева е приложила общо **39** научни труда, след заемане на академичната длъжност „доцент”, реферирани в световните бази данни *Scopus* и *Web of Science* както следва: в списания, попадащи в категорията с ранг **Q1 (9 броя); Q2 (4 броя), Q3 (5 броя); Q4 (9 броя)**; в списания **със SJR без IF (1 брой)**; списания **без индексация (4 броя)**, в печатни издания от **доклади на конгреси (2 броя)**, и **глава от книга (1 брой)**. Приемам за оценяване всичките **39** научни труда. В предственият списък на трудовете за участие в конкурса за академичната длъжност „професор” от **39** публикации доцент Панталеева в **5** е първи автор и в **4** е автор за кореспонденция. Общият **IF** на публикациите след заемане на академичната длъжност „доцент” е **56.203**, индекс по Хирш – Н съгласно базата данни на *Scopus* е **11**. Представени са общо **152** цитата (*Scopus* и *Web of Science*) на **35** научни трудове, **64** от които на публикации в дисертацията за ОНС „доктор” и представените в конкурса за „доцент” и **88** – на публикациите в настоящия конкурс за „професор”. Резултатите от научните публикации са представени с **2** доклада и **26** постера на международни форуми и **9** постери на национални мероприятия с международно участие. Доцент Панталеева е взела активно участие в изпълнението на общо **20** изследователски проекта, като на **3** от тях е била ръководител.

Оценка на основни научни приноси

Представените научни трудове за участие в конкурса показват, че изследователската дейност и научните интереси на доцент Панталеева са в областта на органичната химия и са насочени към:

- ✓ дизайн, синтез и спектрално/структурно охарактеризиране на нови органични молекули с потенциално приложение в биомедицината,
- ✓ изследване на промените във вторичната структура на полипептиди и протеини при модификация с йонни течности и биоактивни молекули,
- ✓ идентифициране и охарактеризиране на органични и неорганични материали в художествени произведения и археологически артефакти.

Чрез комбинирано теоретично (DFT) и спектрално (ИЧ) изследване е определен SPLET като предпочетен механизъм на действие в полярна среда на природните антиоксиданти ванилин, неговия кетон – апоцинин (28) и сирингалдехид (29). Осъществен е синтез и е изследван механизъмът на антиоксидантно действие на синтетични антиоксидантни аналози на мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамин) който често се прилага при лечението на чернодробни заболявания.

Синтезирана е серия N,N'-дизаместени бензимидазол-2-тиони като аналози на мелатонин с удължени странични вериги и са изследвани техните хепатозащитни свойства в модел на индуциран с терт-бутилхидропероксид оксидативен стрес в изолирани плъщи хепатоцити (39). Осъществен е синтезен дизайн на редица нови съединения като **дидепсипептидни, бензимидазолови, тиенопиримидинови и 2-амино-5-алкилидентиазоло-4-онови производни**.

Структурата и спектралните свойства на получените нови молекули са детайлно изследвани с помощта на богата палитра от експериментални (абсорбционна UV/VIS спектроскопия, ИЧ, FTIR спектроскопия, ЯМР спектроскопия, GC-MS, диференциална сканираща калориметрия (DSC)) и теоретични (*ab initio* и DFT изчисления) методи.

Фокусът на изследването на биологичните свойства на получените съединения е насочен към изясняване на антибактериална, антитуморна, антипаразитна и инхибиторна активност на ксантин оксидаза (ХО) и деоксирибонуклеаза I (ДНаза I). Резултатите свързани със синтеза, доказване на структурата и биологичната активност на производни на дидепсипептидните са представени в поредица от публикации (47-51). Изследвани са тавтомерията и изомерията на различни групи бензимидазоли (52), като на 19 синтезирани съединения е определена инхибиторната активност спрямо ДНаза I (53). Определя е и антихелминтна и антитуморната активност на тиено[2,3-d]пиримидин-4-они, както и инхибираща активност спрямо ДНаза I (54-56). Изяснени са структурните фактори повлияващи активността и възможните механизми на действие, чрез взаимодействие с биологични мишени. Установено е че, 2-амино-5-алкилидентиазол-4-они проявяват инхибиторна активност спрямо ксантин оксидаза, както и висока противовъзпалителната активност (57).

Изследвано е влиянието на различни ефектори (йонни течности модифицирани с аминокиселини) върху термичната стабилност на полипептидния хормон инсулин, както и промените в неговата вторична структура с ИЧ спектроскопия (61, 64).

С помощта на ИЧ спектроскопия са изследвани промените във вторичната структура на липаза, изолирана от *Candida rugosa*, индуцирани от йонни течности (ЙТ) съдържащи холин [Chol] или 1-етил-3-метил имидазолиев [emim] катион и аниони – незаредени аминокиселини. Направена е корелация между възникналите промени в структурата на ензима и отчетената активност в присъствие на ЙТ (58). Изследвани са промените в каталитичната ефективност и стабилност на липази от *Candida rugosa* и *Rhizopus delemar* присъствие на йонни течности, съдържащи захаринати или ацесулфамати като аниони. Установено е, че всички йонни течности предизвикват и значителни промени във вторичната структура на липазите (62).

Постиганата е модификация на гликопротеини - хемоцианини изолирани от различни природни източници с йонни течности (ЙТ) на основата на холинов катион и аниони, остатъци от аминокиселини. Изяснено е влиянието на редица ефектори върху термичната им стабилност, цитотоксичност, намаляване на агрегацията на протеина и антитуморна активност. Установено е, че комплексите на хемоцианина с [Chol] [AA] проявяват повишена антипролиферативна активност към MCF-7 клетъчна линия (59,60, 63).

На базата на умело съчетаване на вибрационен анализ, комбиниран с данните от прахов рентгеноструктурен анализ, елементен анализ (XRD, SEM-EDS), диференциално-сканираща калориметрия (DSC) са изследвани произведения на изящното и приложното изкуство от различни периоди като: стенописната украса в Тракийски гробници от 4-3 в. пр.н.е.; стенописната украса на църква, датираща от 13 в., част от античен културно-комуникационния

комплекс „Сердика“; стенописи в централния храм “Рождество Богородично” на Рилския манастир; стенописите в храм “Св.Иван Рилски”, Курилски манастир, изографисани през 1596 г. За определяне на неорганичните пигменти са използвани инфрачервена спектроскопия (FTIR), Раманова спектроскопия, сканираща електронна микроскопия (SEM-EDS) и рентгенова прахова дифракция (XRD). Органичните материали в пробите са анализирани с отразителни инфрачервени спектри (ATR) (65, 66,67,68).

Доцент Панталеева за периода 2017-2018 г. е била ръководител на 4 успешни защиты на дипломни работи за придобиване на образователно-квалификационната степен „Магистър“. Активно се е включила и в обучението 4 специализанти по Проект BG05M20P001-2.002-0001 - „Студентски практики – Фаза 1” на МОН - оперативна програма Наука и образование за интелигентен растеж”. Със заповед на директора от 01.08.2018 г. доц. Панталеева е ръководител на редовен докторант Мария Аргирова.

По представените материали нямам критични бележки.

Перспективи за научни изследвания през следващите 5 години:

Доцент Панталеева ясно е очертала основните 3 направления в които е натрупала достатъчно знания и опит за да ги развива и в бъдеще:

- ✓ *дизайн, синтез, структурно охарактеризиране и изучаване на механизмите на биологично действие на нови бензимидазолови производни;*
- ✓ *ИЧ изследване на вторичната структура на протеини;*
- ✓ *спектроскопски изследвания на материали от културното наследство.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализът на материалите, представени за участие в конкурса за академичната длъжност „професор” показва, че доцент Деница Панталеева е високопродуктивен изследовател с широки научни интереси и перспектива да изгради собствена школа. Личните ми впечатления са, че тя е един много компетентен и добронамерен колега и е желан партньор за сътрудничество, както в института така и в много научни институции в страната и чужбина. Тя има творческо мислене и умее да планира и успешно да решава научни и научно-приложни задачи. По своя обем и качество всички наукометрични показатели на доцент д-р Д. Панталеева отговарят, но и надхвърлят значително препоръчителните изисквания за заемане на академичната длъжност “професор” според Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ, Правилника на БАН и Правилник на ИОХЦФ-БАН. Поради това, убедено препоръчам на членовете на Научното жури и Научен съвет на ИОХЦФ – БАН да гласуват с „ДА” за избора на доц. д-р Деница Панталеева на академичната длъжност “професор” по професионално направление 4.2. „Химически науки”, научна специалност „Органична химия”.

09.09. 2019. г.

Изготвил становището:

(проф. дн Иванка Стойнева)

STANDPOINT

CONCERNING: competition for the occupation of the academic position of "**professor**" in; professional field 4.2. "Chemical Sciences", scientific specialty "Organic Chemistry", announced in State Gazette issue 43/31.05.2019 and on the website of IOCCF-BAS,

FROM: Prof. Ivanka Borisova Stoineva, DSc, (Associate Member) at IOCCF-BAS, member of the Scientific Jury according to written order of the Director of IOCCF-BAS № ПД-09-186 / 26.07.2019.

PARTICIPANT: Assoc. Prof. PhD Denitsa Yancheva Pantaleeva from IOCCF-BAS

General presentation of the procedure and the participant

In the competition announced on the basis of Art. 38 (4,) (6) of the Regulations on the Terms and conditions for occupation of the academic position "**professor**" ' at IOCCF-BAS for the needs of of the Laboratory "Structural Organic Analysis" is attended by one candidate - Assoc. Prof. PhD Denitsa Pantaleeva.

Assoc. Prof. Denitsa Pantaleeva's papers and electronic materials meet the criteria of IOCCF-BAS for occupation of the academic position "professor".

Assoc. Prof. Denitsa Pantaleeva graduated from the Faculty of Chemistry - Sofia University "St. Kl. Ohridski" in 1999 as a Master of Science in Organic and Analytical Chemistry. In the period 2000-2003 she was a full-time PhD student at IOCCF-BAS with supervisor Prof. Tzonko Kolev. After successful defense of thesis in 2004 she was appointed as Assistant Professor in the laboratory "Structural Organic Analysis" at IOCCF-BAS, and since April 2015 is Assoc. Prof. in the same laboratory where he has been working so far.

General characteristics of the candidate's scientific, applied and teaching activities

For participation in the competition Assoc. Prof. Denitsa Pantaleeva has applied a total of **39** scientific, after occupation of the academic position of Assoc. Prof., referenced in the Scopus and Web of Science databases as follows: in journals falling in the **Q1** rank (**9** items); **Q2** (**4** pieces), **Q3** (**5** pieces); **Q4** (**9** pieces); in journals with SJR without IF (**1** item); non-indexed journals (4 items), conference papers in full text (**2** items), and a book chapter (**1** item). I accept for evaluation all 39. scientific papers. In the presented list of papers she is 5 times the first author and 4 times author for correspondence. The total IF of publications after occupation of the academic position of Assoc. Prof. is **56.203**, the Hirsch index - H according to the Scopus database is **11**. A total of **152** citations (Scopus and Web of Science) were presented in 35 scientific papers, 64 of which on publications in the doctoral dissertation and those presented in the "associate professor" competition and 88 - the publications in the current "professor" competition. The results of the scientific publications are presented in **2** reports and **26** posters at international forums and **9** posters at national conferences with international participation. Assoc. Prof. Pantaleeva has taken an active role in the implementation of a total of **20** research projects, of which in 3 have been the coordinator.

Evaluation of major scientific contributions

The scientific papers presented for participation in the competition show that the research activity and scientific interests of Assoc. Prof. Pantaleeva are in the field of organic chemistry and are aimed at:

- ✓ design, synthesis and spectral / structural characterization of new organic molecules with potential applications in biomedicine;
- ✓ study of changes in the secondary structure of polypeptides and proteins upon modification with ionic liquids and bioactive molecules;

- ✓ identification and characterization of organic and inorganic materials in works of art and archaeological artifacts.

Combined theoretical (DFT) and spectral (IR) study has identified SPLET as the preferred mechanism of action in the polar environment of the natural antioxidants vanillin, its ketone - apocynin [28] and syringaldehyde (29). The mechanism of antioxidant activity of synthetic antioxidant analogues of melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine), which is often used in the treatment of liver diseases, has been investigated.

A series of N, N'-disubstituted benzimidazole-2-thiones as long-chain extended-chain melatonin analogues was synthesized and their hepatoprotective properties were investigated in a model of tert-butyl hydroperoxide-induced oxidative stress in isolated rat hepatocytes.

Synthetic design of a number of novel compounds such as **didepsipeptide, benzimidazole, thienopyrimidine and 2-amino-5-alkylidentazol-4-one** derivatives has been performed. The structure and spectral properties of the new molecules obtained were studied in detail using a wide range of experimental (absorption UV / VIS spectroscopy, IR, FTIR spectroscopy, NMR spectroscopy, GC-MS, differential scanning calorimetry (DSC) and theoretical (*ab initio* and DFT calculations) methods.

The focus of the investigation of the biological properties of the compounds obtained is to elucidate the antibacterial, antitumor, antiparasitic and inhibitory activities of xanthine oxidase (XO) and deoxyribonuclease I (DNase I). Results related to the synthesis, structure elucidation and biological activity of didepsipeptide derivatives have been presented in a series of publications (47-51). The tautomerism and isomerism of various benzimidazole groups (52) have been investigated, and the 19 synthesized compounds have been tested as a novel DNase I inhibitors (53). The antihelminthic and antitumor activities of thieno [2,3-d] pyrimidin-4-ones and the DNase I inhibitory activity (54-56) were also investigated. The structural factors influencing on the activity and possible mechanisms of action by interaction with biological targets have been clarified. 2-amino-5-alkylidentazol-4-ones have been found to exhibit xanthine oxidase inhibitory activity as well as high anti-inflammatory activity (57).

The impact of various effectors (ionic liquids (ILs) modified with amino acids) on the thermal stability of the polypeptide hormone insulin, as well as changes in its secondary structure by IR spectroscopy, have been investigated (61, 64).

Changes in the secondary structure of lipid isolated from *Candida rugosa* induced by ionic liquids ((ILs) containing choline [Chol] or 1-ethyl-3-methyl imidazolium [emim] cation and anions-uncharged amino acids were investigated by IR spectroscopy. A correlation has been made between changes in the enzyme structure and the reported activity in the presence of ILs (58). Changes in the catalytic efficiency and stability of lipids from *Candida rugosa* and *Rhizopus delemar* in the presence of ionic liquids containing anions of saccharines or acesulfamates were investigated. All ionic liquids have also been shown to cause significant changes in the secondary structure of lipases (62).

Modification of glycoproteins - hemocyanins isolated from various natural sources with ionic liquids (ILs) based on choline cation and anions of amino acids has been achieved. The impact of a number of effectors on their thermal stability, cytotoxicity, reduction of protein aggregation and antitumor activity has been elucidated. Hemocyanin complexes with [Chol] [AA] have been found to exhibit increased antiproliferative activity to the MCF-7 cell line (59,60, 63).

Works of fine and applied art from different periods as: such mural decoration in Thracian tombs from the 4th to 3rd c. BC; the mural decoration of a church dating from the 13th century, part of the ancient cultural and communication complex "Serdika"; murals in the central church "Nativity of the Virgin" of the Rila Monastery; murals at St. Ivan Rilski Temple, Kuril Monastery, painted in 1596 were studied by a combination of vibration analysis, combined with data from powder X-ray diffraction analysis, elemental analysis

(XRD, SEM-EDS), differential scanning calorimetry (DSC). Infrared spectroscopy (FTIR), Raman spectroscopy, scanning electron microscopy (SEM-EDS) and X-ray powder diffraction were used to determine inorganic pigments. Organic materials in the samples were analyzed by reflecting infrared spectra (ATR) (65, 66, 67.68).

Assoc. Prof. Pantaleeva for the period 2017-2018 was a supervisor of 4 successful defense students for the acquisition of the Master's degree. She has also actively participated in the training of 4 students under Project BG05M20P001-2.002-0001 - "Student Practices - Phase 1" of the MES - Operational Program Science and Education for Intelligent Growth ".With the Order of the director from 01.08.2018, Assoc. Prof. Pantaleeva is a supervisor of full-time PhD student Maria Argirova.

I have no critical comments on the materials presented.

Research prospects over the next 5 years:

Assoc. Prof. Pantaleeva clearly outlines the main 3 directions in which she has accumulated sufficient knowledge and experience to develop them in the future:

- design, synthesis, structural characterization and study of the mechanisms of biological action of new benzimidazole derivatives;
- IR study of secondary structure of proteins;
- spectroscopic studies of cultural heritage materials.

CONCLUSION

The analysis of the materials presented for participation in the competition for academic position "professor" shows that Assoc. Prof. PhD Denitsa Pantaleeva is a highly perspective researcher with broad scientific interests and the prospect for building her own team. My personal impression is that she is an established scientist and well-intentioned colleague. She is a preferred partner for collaborations as well as in the institute and in many national and international scientific groups. In terms of volume and quality, all scientific metrics of Assoc. Prof. PhD D. Pantaleeva are not only in correspondence, but also exceed significantly the recommended requirements for occupying the academic position "professor" in view of the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria Act (DASRB), the Rules for the Application of the DASRB, the Rules of BAS and with the Rules set at IOCCF – BAS. Therefore, I strongly recommend that the members of the Scientific Jury and the Scientific Board of vote with "YES" for the election of Assoc. Prof. PhD Denitsa Pantaleeva to the academic position "professor" in the professional field 4.2. "Chemical Sciences", scientific specialty "Organic Chemistry".

09.09. 2019

Signature of Member of the Jury:

/ Prof. Ivanka Stoineva, DSc)