

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р инж. Камелия Кирилова Аничина-Заркова
Химикотехнологичен и металургичен университет (ХТМУ)

на материалите, представени за участие в конкурс
за заемане на академичната длъжност **‘доцент’**
в Институт по Органична химия с Център по Фитохимия (ИОХЦФ), БАН
по професионално направление 4.2. Химически науки,
научна специалност „Органична химия“

В конкурса за „доцент“, обявен в Държавен вестник, обявен в брой 40 на ДВ на 16 май 2025 г. и в интернет-страница на ИОХЦФ, БАН, като кандидат участва **гл. ас. д-р Неда Орлинова Анастасова, ИОХЦФ- БАН.**

1. Общо представяне на получените материали

За участие в обявения конкурс е подал документи единствен кандидат: **гл. ас. д-р Неда Орлинова Анастасова** от лаборатория „Структурен органичен анализ“, ИОХЦФ-БАН.

Представеният от гл. ас. д-р Неда Орлинова Анастасова комплект материали за участие в конкурса е в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ и отговаря на критериите на ИОХЦФ-БАН за заемане на академичната длъжност “доцент“.

Приложена е справка за изпълнение на минималните изисквания, хабилитационен труд, списък и копия на научни трудове по конкурса (общо 17 бр., съответстващи на научната специалност на конкурса), автореферат за придобиване на ОНС „доктор“ както и материали, удостоверяващи участието на кандидата в научни проекти, конференции и др.

Гл. ас. д-р Неда Анастасова участва в конкурса с общо 17 научни публикации, разпределени според ранга на научните списания, изразени в квартили (Q-фактор), както следва: 9 публикации в научни списания с Q1; 5 публикации в научни списания с Q2; 1 публикация в научно списание с Q3 и 4 публикации в научни списания с Q4. Пет от публикациите са представени по група В от показателите (еквивалент на Хабилитационен труд). Останалите 12 научни труда са представени по група Г в показателите.

2. Кратки биографични данни на кандидата

Неда Анастасова завършва висшето си образование в Химикотехнологичния и металургичен университет, където през 2011г. придобива образователно-квалификационна степен (ОКС) „бакалавър“ с професионална квалификация „инженер-химик“ по две специалности – “Органични химични технологии“ и „Инженерна екология и опазване на околната среда“, а през 2012г. придобива ОКС „магистър“ по специалност „Фин органичен синтез“. През 2013 г. постъпва като редовен докторант в катедра „Органичен синтез и горива“ на ХТМУ, където през 2017 г., под ръководството на доц. Анелия Маврова и на проф. дхн Владимир Божинов, успешно защитава докторска дисертация на тема *„Синтез и изследване на хепатотоксичност и антиоксидантна активност на N,N'-дизаместени бензимидазол-2-тиони“* и придобива образователната и научна степен „доктор“ в професионално направление 7.3 Фармация по научната специалност „Фармацевтична химия“. Първоначално като студент (от 01.2012 г. до 02.2013 г.), а в последствие и като докторант (от 03.2016 г. до 09.2016 г.) работи като химик към Лаборатория „Структурен органичен анализ“ на ИОХЦФ-БАН. През 2016 г. е назначена за асистент в ИОХЦФ-БАН, а през 2018 г., в същия институт, става главен асистент.

Носител е на няколко награди, сред които се открояват наградите за *„Най-добра научнопопулярна статия“* на списание „БГ Наука“ (01.10.2022 г.) и за *„Изявен млад учен в областта на органичната химия“* от Националния конкурс “Акад: Юхновски” (07.06.2019г.).

Член е на American Chemical Society (ACS), European Federation of Medicinal Chemistry (EFMC) – Young Scientist Network, Съюз на химиците, Съюз на учените и на Българското токсикологично дружество.

3. Обща характеристика на дейността на кандидата.

Оценка на научната и научно-приложна дейност на кандидата

Във връзка с участието си в конкурса за заемане на академичната длъжност „доцент“, гл. ас. д-р инж. Неда Анастасова е представила справка, удостоверяваща изпълнението на минималните национални изисквания за заемане на тази длъжност, както следва:

По показател 1 от група А – 50 т. (изискуеми 50 т.): Дисертационен труд на тема *„Синтез и изследване на хепатотоксичност и антиоксидантна активност на нови N,N'-дизаместени бензимидазол-2-тиони“* (2017г.) за придобиване на ОНС „доктор“ в

професионално направление 7.3 Фармация по научна специалност „Фармацевтична химия“ в ХТМУ.

По показател 4 от група В – 100 т. (изискуеми 100 т.): Представени са общо 5 публикации (Q1) като еквивалент на хабилитационен труд, публикувани в международни издания (*ACS Chemical Neuroscience*, *Molecules*, *Antioxidants* и *Neural Regeneration Research*) в периода 2021–2025г., в 4 от които д-р Анастасова е първи и кореспондиращ автор.

По показател 7 от група Г – 239 т. (изискуеми 220 т.): Представени са 12 публикации (4-Q1, 5-Q2, 1-Q3 и 2-Q4) в издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни, в пет от които д-р Анастасова е първи автор.

По показател 11 от група Д – 420 т. от 210 цитата (изискуеми 70 т.).

В съответствие с изискванията на Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ за заемане на академичната длъжност „доцент“, h-индексът на кандидатката е 9 според информацията в научната база данни Scopus, а след изключване на автоцитиранията – h-индексът е 8 (изискуем ≥ 5).

Общият брой точки от всички показатели е 809, с който д-р инж. Неда Анастасова значително надвишава минималните изисквания за заемане на академичната длъжност „доцент“ (общ брой точки 440) съгласно Правилника на ИОХЦФ-БАН.

В допълнение, д-р инж. Анастасова, е представила данни за 52 участия в 41 научни форуми, както и за 3 специализирани обучения в чужбина, означени от нея под наименованието „научни експедиции“.

До момента гл. ас. д-р Анастасова е ръководила пет научни проекта, от които три са финансирани от Фонд „Научни изследвания“, а два – от МОН по Национална програма „Млади учени и постдокторанти“. Освен това тя е участвала като член на екип в още осем научни проекта.

Паралелно с активната си научноизследователска дейност, д-р Анастасова е участвала и в реализирането на индустриални разработки, включително разработването на специализирана електронна библиотека за изследване на художествени материали и идентифициране и съхранение на българското културно наследство чрез инфрачервена спектроскопия (libra.orgchem.bas.bg), както и като съосновател на фирма, занимаваща се с производство и търговия с органична козметика. Тези дейности свидетелстват за уменията ѝ да съчетава фундаментални научни изследвания с приложни решения.

Оценка на учебно-педагогическа дейност

Д-р инж. Анастасова е била научен ръководител на една дипломна работа за придобиване на ОКС „бакалавър“, защитена в ХТМУ и съръководител на две дипломни

работи за придобиване на ОКС „магистър“, защитени в ХТМУ и във Фармацевтичен факултет-МУ, София, съответно. Освен това е била пряк наставник на двама студенти за ОКС „магистър“ и ментор по органичен синтез на двама студенти за ОКС „магистър“ като част от проект „Студентски практики“ на МОН.

Като докторант е участвала в провеждането на лабораторни упражнения по дисциплината „Технология на органичния синтез“ в катедра “Органичен синтез и горива“ на ХТМУ.

Приноси (научни, научно-приложни, приложни)

Научните изследвания в трудовете на кандидата, представени за придобиване на академичната длъжност „доцент“, са в областта на органичната и фармацевтичната химия. Те обхващат основно дизайна, синтеза, структурното охарактеризиране нови бензимидазолови (описани в публикации В4, В5, Г1-Г3, Г6, Г8 и Г10-Г12) и индолови (описани в публикации В1-В3, Г5) съединения, подкрепено от теоретичен анализ на геометрията и електронната структура на молекулите. Освен това изследванията включват и фармакологичните изследвания за цитотоксичност (публикации Г6, Г10), невропротективна (публикации В1-В4, Г2, Г5, Г8) и антиоксидантна (публикации Г3, Г11, Г12) активност, способност за инхибиране на деоксирибонуклеаза I (публикация Г4) и МАОВ (публикации Г4, В5) в различни *in vitro* модели. (Номерацията на публикациите от показател Г, които използвам тук, е според поредността им във файла „11_Списък на публикации Г. pdf“.)

Съществен принос в работата д-р Анастасова е синтезът и структурното охарактеризиране на значителен брой съединения (само в приложения хабилитационен труд са описани 40 бензимидазолови и индолови съединения). Серията от N,N'-дизаместени бензимидазол-2-тион арилхидразони (публикация В4), означена в хабилитационния труд като Серия I (BIM1), е използвана за определяне на водещи фармакофорни фрагменти за невропротективна активност, което е послужило за дизайн на сериите от N-заместени бензимидазол арилхидразони (Серия II (BIM2), публикация В5); арилхидразони на индол-3-пропионовата киселина (Серия III (IPA) публикация В3); арилхидразони на 5-метоксииндол карбоксилна киселина (Серия IV (5MICA), публикации В3, В2), както и на арилхидразони на индол-3-оцетната киселина (Серия V (IAA) публикация В1).

Като друг принос в нейната научно-изследователска работата може да се посочи, че е извършена комплексна токсикологична оценка на новосинтезираните бензимидазолови и индолови арилхидразони, включваща *in vitro* изследвания върху невробластомна

клетъчна линия SH-SY5Y, върху изолирани синаптозоми, еритроцити, митохондрии и микрозомни от мозък на плъх. Стойностите на IC_{50} са използвани като параметър за сравнение и въз основа на тях са направени заключенията как отделните заместители в структурата на съединенията оказват влияние върху токсичността им. Арилхидразоните, проявили най-благоприятен профил на безопасност, са посочени като приоритетни за по-нататъшни изследвания.

Съществен научен интерес представляват изследванията на д-р Анастасова върху активността на арилхидразоновите производни от петте серии, посочени по-горе, в няколко утвърдени модела на индуциран оксидативен стрес: модел на H_2O_2 -индуциран оксидативен стрес в SH-SY5Y клетки; модел на 6-OHDA-индуцирана с невротоксичност в синаптозоми, както и в модел на индуциран с t-BuOOH оксидативен стрес в изолирани митохондрии от мозък на плъх. Потвърдена е активността на съединения в различните модели. Определени са ключовите структурни мотиви, а именно наличието в 2,3-дихидрокси и 4-хидрокси-3-метокси групи в структурата им, които по всяка вероятност са отговорни за изразената невропротективна активност на тестваните съединения. Интересен факт е, че докато 2,3-дихидрокси групата представлява основния структурен мотив, отговорен за невропротективната активност при дизаместените бензимидазолил арилхидразони (серия I, публикация B4) и при индоловите производни от серия III (публикация B3) и серия V (публикация B1), при монозаместените бензимидазоли (серия II, публикация B5) най-силен ефект проявява производното с 2-хидрокси-4-метоксифенилов заместител. Чрез обстойни квантовохимични изчисления е направен опит за обяснение на наблюдаваната активност (публикация Г2).

В допълнение е изследвана и инхибиторната активност на бензимидазоловите и индоловите арилхидразони спрямо човешки рекомбинантен ензим hMAO-B, като част от мултитаргетния им невропротективен потенциал. Всички тествани съединения са показали статистически значима инхибиторна активност, но 2,3-дихидрокси производното от серия I (публикация B4), 2-хидрокси-4-метокси аналогът от серия II (публикация B5), както и арилхидразоните на индол-3-оцетната киселина, съдържащи 2,3-дихидрокси, 2-хидрокси-4-метокси и 3,5-диметокси-4-хидрокси групи в бензеновото ядро (Публикация B1) демонстрират най-силен ефект. Чрез молекулен докинг са изяснени структурните фактори, определящи високия афинитет – включително благоприятна геометрия, образуване на стабилизиращи водородни връзки и взаимодействия в „ароматната клетка“ на MAO-B (публикация B5).

По отношение на арилхидразоните на индол-3-оцетната киселина (серия V) е установено, че всички съединения инхибират ензима MAOB в субмикромоларен

диапазон ($IC_{50} = 0.130\text{--}0.493 \mu\text{M}$), като три от тях (с 2,3-дихидроксифенилов, 2-хидрокси-4-метоксифенилов и 3,5-диметокси-4-хидроксифенилов фрагмент) проявяват селективност към МАОВ спрямо МАОА (публикация В1). Това е важно, защото селективното инхибиране на МАО-В може да помогне при лечението на Паркинсон и Алцхаймер, като същевременно намалява риска от странични ефекти, свързани с повишените нива на серотонин и норадреналин. В този контекст, установяването на тези три селективни инхибитора на МАОВ представлява ценен принос в работата на д-р Неда Анастасова, тъй като показва потенциала на хидразоновите производни на индол-3-пропионовата киселина като нови невропротективни лекарствени кандидати.

Добре известно е, че нервната тъкан е особено уязвима към оксидативно увреждане заради високата консумация на кислород и наличието на полиненаситени мастни киселини. При пациенти с ранен стадий на болестта на Паркинсон се наблюдава натрупване на маркери за липидна пероксидация като малондиалдехид и липидни хидропероксиди, което показва нужда от терапии, насочени не само към допаминергичния дефицит, но и към възстановяването на редокс хомеостазата. В този контекст антиоксидантната активност на новосинтезираните бензимидазолови и индолови съединения е изследвана в няколко *in vitro* модела. Потвърдена е ключовата роля на катехолната група за проява на силен антиоксидантен ефект, както в системите с биологично релевантни молекули – лецитин и дезоксирибоза, така и спрямо различни свободни радикали. Научният приносът на тези изследвания се състои в разширяване на знанията за връзката структура–активност при антиоксидантните производни и в утвърждаването на катехолните фрагменти като водещ фактор за антиоксидантната активност на съединенията.

За да се обясни наблюдаваната по-висока невропротективна активност на 2-хидрокси-4-метокси производното в сравнение с тази на неговия 2,3-дихидроксилен аналог от серията на N-заместените бензимидазол арилхидразони (Серия II) са проведени квантовохимични изчисления (публикация Г2) за изясняване на най-вероятните механизми на улавяне на свободни радикали: пренос на водороден атом (fHAT), пренос на електрон (SET) и формиране на радикалов адукт (RAF) както в полярна (вода), така и в неполярна (бензен) среда. Резултатите показват, че fHAT механизмът е главният път за обезвреждане както на $\bullet\text{OH}$, така и на $\bullet\text{OCH}_3$ и $\bullet\text{OON}$ радикали. NBO анализите показват, че спиновата плътност на радикалите на съединенията, образувани след абстракцията на водороден атом от амидната група, се делокализира върху ароматния пръстен и хидразоновата верига. По-високата степен на делокализация, наблюдавана при радикала на съединението, съдържащо 2-хидрокси-4-метоксифенилов остатък (R2eN12), е в

съответствие с неговата теоретично предсказана по-добра радикал-улавяща активност, както и с експериментално установената по-висока невропротективна активност, което е доказателства както за надеждността на получените резултати, така и за правилния избор на теоретичните методи и модели.

Съществен научно-приложен принос на д-р Неда Анастасова е излъчването N'-(3,4-дихидроксibenзилиден)-5-метокси-1*H*-индол-2-карбохидразида като водещо съединение за разработване на производни с комбинирани невропротективни и антиоксидантни свойства. То показва благоприятен профил на безопасност и мощни невропротективни ефекти, превъзхождайки референтни съединения като индол-3-пропионова киселина, мелатонин и разагилин, както и забележим антиоксидантен капацитет, потискащ липидната пероксидация и разграждането на дезоксирибоза, с по-висока ефикасност от мелатонин и тролокс (Публикация В3). Освен това, значително инхибира активността на човешкия рекомбинантен МАО-В, което е подкрепено от молекулярни докинг изследвания, потвърждаващи оптималното му вписване в плоската хидрофобна кухина на ензима. Изследвана е и способността на съединението за улавя хипохлоритни йони, използвайки луминол-усилена хемилуминесценция и потенциала му да модулира оксидативното увреждане, индуцирано от желязо върху биологично значимите молекули лецитин и дезоксирибоза, за да се оценят възможните му антиоксидантни и прооксидантни ефекти. (Публикация Г5). 3,4-дихидрокси-заместеното производно демонстрира отлични свойства за улавяне на радикали във всички моделни системи, освен това не е склонно да предизвика прооксидантен ефект или последваща токсичност при условия на индуциран от желязо оксидативен стрес. Публикация В2 е посветена *na in vivo* изследвания на N'-(3,4-дихидроксibenзилиден)-5-метокси-1*H*-индол-2-карбохидразида в модел на индуцирана със скополамин деменция от тип Алцхаймер при плъхове. Съединението проявява благоприятен ефект върху различни видове памет, оценени чрез „стъпково избягване“ и „лабиринта на Барнс“ и ефективно възстановява намалените от скополамин нива на мозъчно-произведен невротрофичен фактор и ацетилхолин и нормализира повишената от скополамин активност на ацетилхолин естеразата в хипокампуса. Поради комплексният му фармакологичен профил, добрата му поносимост и способността да преминава през кръвно-мозъчната бариера, съединението се очертава като обещаващ кандидат за по-задълбочени проучвания като мулти-таргетно средство за лечение на невродегенеративни заболявания.

Значимостта на изследванията на гл. ас. д-р Неда Анастасова е подкрепена от значителен брой цитирания на нейните научни резултати в научни издания, реферирани в WoS или Scopus за периода 2019-2025 г. – 210 броя.

4. Оценка на личния принос на кандидата

В научните трудове, представени от д-р Неда Анастасова, участват няколко съавтора, поради интердисциплинарния характер на изследванията.

От подадените за конкурса 17 бр. публикации (с общ импакт фактор 57.715) по показател В и Г, д-р Анастасова е първи и/или кореспондиращ автор в 9 бр. публикации (публикации В1, В3-В5, както и в публикации Г3, Г5, Г8, Г10 и Г12). В Публикация В2 е посочено, че Неда Анастасова и първият автор Полина Петкова-Кирова са допринесли еднакво за тази работа, поради което приемам, че броя на публикациите, в които д-р Анастасова е първи автор са 10 бр. (59 %).

Приносът на кандидата в проведените изследвания може да се оцени като значителен, а в част от тях и като водещ, свидетелство за което са първата позиция на гл. ас. д-р Неда Анастасова в авторския колектив и ролята ѝ на кореспондиращ автор, както и приносите, декларирани от самите авторски колективи в част от публикациите.

5. Критични забележки и препоръки

Нямам критични забележки към представените материали и научни изследвания.

6. Лични впечатления

Познавам д-р Анастасова още като докторант в катедра „Органичен синтез и горива“ на ХТМУ. С отлични впечатления съм от нея. Тя е амбициозна, отдадена на работата си, с широк спектър от интереси и идеи за развитие и надграждане.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Документите и материалите, представени от гл. ас. д-р Неда Анастасова отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН и Правилник на ИОХЦФ-БАН.

Кандидатът в конкурса е представил достатъчен брой научни трудове, публикувани след материалите, използвани при защитата на ОНС „доктор“. По обем и качество наукометричните показатели на гл. ас. д-р Неда Анастасова отговарят и надхвърлят препоръчителните изисквания за заемане на академичната длъжност „доцент“. В работите на кандидата има оригинални научни и научно-приложни приноси, които са получили международно признание. Собственият принос в изследванията и придобитата научна компетентност на гл. ас. д-р Неда Анастасова са несъмнени.

След запознаване с представените в конкурса материали и научни трудове, анализ на тяхната значимост и съдържащи се в тях научни и научно-приложни приноси, намирам за основателно да дам своята положителна оценка и да препоръчам на Научното жури да изготви доклад-предложение до Научния съвет на ИОХЦФ-БАН за избор на гл. ас. д-р Неда Анастасова на академичната длъжност „доцент“ в ИОХЦФ-БАН по професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност „Органична химия“.

17.09.2025 г.

Рецензент:

(Доц. д-р инж. Камелия Аничина-Заркова)