СТАНОВИЩЕ

Относно: *Присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ в професионално направление 4.2. Химически науки (Органична химия) на докторант Савина Ивайлова Стоянова, СУ „Св. Климент Охридски“, Факултет по химия и фармация, Катедра по органична химия и фармакогнозия*

Тема на дисертационния труд:

Рационален дизайн, синтез и in vitro изследване на метаболитни модулатори – инхибитори на карнитин ацилтрансферази

Научен ръководител: проф. д-р Милен Богданов

от

<u>Проф. Милена Георгиева Василева, дб</u>

Лаборатория по Молекулярна генетика, епигенетика и дълголетие

Институт по Молекулярна биология „Акад. Р. Цанев“

Българска Академия на Науките

Настоящото становище е изготвено във връзка със защита на дисертационния труд на Савина Ивайлова Стоянова за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ на основание Заповед № РД-28-213/23.04.2025 год. на Ректора на СУ „Св. Климент Охридски” и решение на първото заседание на научното жури, проведено на 28.04.2025 год. Съдържанието на труда изцяло е съобразено с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за неговото прилагане във Факултета по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски“.

КРАТКА БИОГРАФИЧНА СПРАВКА ЗА ДОКТОРАНТА

Савина Стоянова е изследовател с опит в областта на органичната и медицинската химия. В момента е докторант и асистент в Софийски университет „Св. Климент Охридски“, където активно участва в научноизследователската и преподавателската дейност в направление „Химически науки“.

През 2020 г. завършва бакалавърска степен по химия, а през 2021 г. – магистърска степен по екохимия с профил медицинска химия, също в Софийския университет. От 2022 г. е докторант по органична химия. Професионалният ѝ път включва работа като изследовател във фондация „ТИФА“, както и дългогодишен практически опит в лабораторията по органичен синтез към СУ. Савина притежава задълбочени познания и умения в областта на синтеза и анализа на органични съединения, прилагането на хроматографски методи и изследването на биологичната активност на химични вещества. Тя владее отлично английски език и се отличава със силни организационни и комуникативни умения.

Според академичната справка Савина Стоянова надвишава минималните национални изисквания по чл. 2б от ЗРАСРБ за научна област 4.2. Химически науки, професионално направление „Органична химия“ – което представлява категорично доказателство за нейната научна активност и потенциал.

АКТУАЛНОСТ НА ТЕМАТА

Темата на дисертацията: „Рационален дизайн, синтез и *in vitro* изследване на метаболитни модулатори – инхибитори на карнитин ацилтрансферази“ засяга ключови биохимични и фармакологични процеси, свързани с метаболизма на мастните киселини и тяхната роля в развитието на редица социално значими заболявания – метаболитен синдром, диабет, сърдечно-съдови и онкологични заболявания. Изследването на инхибитори на карнитин ацилтрансферази като потенциални метаболитни модулатори е напълно актуално и предлага възможности за развитие на нови терапевтични подходи. Подходът, основан на рационален дизайн, синтез и биохимично характеризиране, съответства на съвременните научни и фармацевтични тенденции.

ОЦЕНКА НА ПОЗНАВАНЕТО НА ПРОБЛЕМА И ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР

Литературният обзор е обхватен (около 45 страници), добре структуриран и демонстрира задълбочено познаване на структурата, функцията и физиологичното значение на карнитин ацилтрансферазите. Прегледани са различните изоформи на ензимите (CrAT, CPT1/2, COT), както и вече описани инхибитори и техните структурни особености. Анализът обхваща и молекулните механизми на транспортиране на мастни киселини, както и съвременни тенденции в разработката на инхибитори. Подчертано е значението на новите класове съединения – изокумарини и йонни течности – като потенциални биологично активни молекули.

ОЦЕНКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Дисертационният труд съдържа 153 страници, включва 58 фигури, 7 схеми и 8 таблици, с библиография от 249 литературни източника. Структурата на труда е логична и следва класическия научен модел. Разделите с материали и методи, резултати и обсъждане са подробно разработени. Експерименталната работа е интердисциплинарна – комбинирани са органичен синтез, спектрална характеристика (ЯМР, IR), биохимични *in vitro* тестове (IC_{50}, механизъм на инхибиране), както и биоинформатични подходи (молекулен докинг).

Докторантът демонстрира много добра експериментална култура и аналитично мислене. Дисертационният труд е написан на много добър академичен език, структуриран е логично и последователно, и води читателя много адекватно през различните стъпки на академично израстване на кандидата. Прави впечатление и доброто оформление на илюстрационния материал, което допълнително подпомага оценката на свършената работа.

ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Основните научни и научно-приложни приноси могат да бъдат обобщени в четири точки:

- **Синтезирани и структурно охарактеризирани са 45 нови съединения** от три химични групи: хетероциклени аналози на гама-бутиробетаин, изокумаринови производни и йонни течности.
- **Проведено е *in silico* моделиране (докинг),** което успешно насочва избора на структури с потенциална инхибираща активност към ензимите CrAT и CPT2.
- **Оценена е биологичната активност *in vitro*,** включително определяне на IC_{50} стойности и механизъм на инхибиране за най-активните съединения.
- **Изведени са зависимости структура–активност (SAR),** които очертават ключови структурни елементи, отговорни за инхибиращата способност и подпомагат бъдещия дизайн на ефективни молекули.

Тези приноси допринасят към глобалните усилия за разработка на нови метаболитни модулатори с потенциална употреба при социалнозначими заболявания като исхемична болест, диабет и рак. Използването на съвременни методи за молекулно моделиране, заедно със синтез и биологична оценка, затвърждава интегрирания подход в лекарствената химия и откриването на нови терапевтични молекули.

ПУБЛИКАЦИИ И ПРЕДСТАВЯНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Резултатите от дисертацията са публикувани в две научни публикации (сп. Molecules, Q1 и сп. MolBank, Q4 и двете на издаделство MDPI), съгласно приложените документи, и са представени на 7 научни форума, което показва добра ангажираност с научната общност. Това отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и на вътрешните правила на Факултета по химия и фармация към СУ „Св. Климент Охридски“.

ПРЕПОРЪКИ

Дисертационният труд на Савина Стоянова впечатлява с добре планиран и изпълнен експериментален подход, логична структура и прецизен научен език, като представянето е на високо академично ниво. Въпреки че на някои места са възможни леки терминологични уточнения, те не нарушават цялостното възприятие и качество на изследването. Препоръчвам Савина Стоянова да продължи развитието си в научната сфера чрез участие в международни проекти, публикуване в специализирани висококрейтингови списания и допълнителна квалификация в областта на биоинформатиката и лекарствения дизайн. Активното участие в научни конференции и сътрудничеството с изследователски групи биха допринесли за по-нататъшна интердисциплинарна реализация на постигнатите резултати.

Към докторанта имам следните въпроси: *какви стратегии предвиждате за подобряване на бионаличността и селективността на най-обещаващите инхибитори, идентифицирани във Вашето изследване*, и *как бихте адаптирали използвания докинг и SAR подход за скрининг на инхибитори срещу други ензими, свързани с метаболитни или онкологични заболявания*?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

След задълбочен преглед на дисертационния труд и свързаните с него публикации, потвърждавам, че те отговарят на всички изисквания за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ в професионално направление 4.2. Химически науки (Органична химия), съгласно Закона за развитие на академичния състав в Република България, както и съгласно вътрешните правила на Факултета по химия и фармация. Научните и научно-приложните приноси са оригинални, съществени и с висок потенциал за последващо развитие. Затова препоръчвам на уважаемото Научно жури да присъди на Савина Ивайлова Стоянова образователната и научна степен „Доктор“.

Милена Георгиева

Digitally signed by Милена Георгиева
Date: 2025.06.11 13:48:56 +03'00'

10. 06. 2025 Изготвил становището: ____________________

гр. София */Проф. Милена Георгиева, дб, ИМБ- БАН/*