

Югозападен университет „Неофит Рилски“

РЕЦЕНЗИЯ

на представените трудове за участие в конкурс за академичната длъжност **ПРОФЕСОР по 4.2. Химически науки (Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества - химия на лекарствените средства)**, обявен от ЮЗУ „Неофит Рилски“ в ДВ., бр. 97/13.11.2020 г.

Рецензент: **акад. проф. дбн Иван Георгиев Иванов**

Кандидат: **доц. д-р, инж. Иванка Георгиева Станкова**

I. Кратки биографични данни за кандидата

Доц. д-р инж. Иванка Георгиева Станкова е възпитаник на УХТ-Пловдив (тогава ВИХВП), който завършва през 1982 г. със специалност *„Технология на микробиологичните и ферментационни продукти“*. След дипломирането си работи като Началник лаборатория и ОТКК в Завода за безалкохолни напитки в Благоевград (1982-1987 г.). От 1987 до 1992 г. е специалист-химик в Института по молекулярна биология при БАН, а от 1992 до 1995 г. е хоноруван асистент по биоорганична химия във ВПИ–Благоевград. През 1995 г. спечелва конкурс за асистент в катедра “Химия”, ПМФ на ЮЗУ „Неофит Рилски”, където последователно заема длъжностите гл. асистент (2000-2010) и доцент (от 2011 досега). През 2000 г. защитава дисертация пред СНС по Фармация, с която придобива ОНС „Доктор“ по научната специалност *„Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“*. От 2012 г. е Ръководител на катедра “Химия“ при ЮЗУ “Неофит Рилски“, а от 2019 г. е Заместник-ректор по научно-изследователската дейност и докторантското развитие. По време на своето кариерно развитие е била на специализация в Университета “Eberhard Karls” в Тюбинген, Германия и Университета „Karsten Krohn“ в Падерборн, Германия. Доц. Станкова е участвала в разработването на 20 научно-изследователски проекти финансирани от ЮЗУ „Неофит Рилски” ЮЗО, ФНИ-МОН и други източници, на 5 от които е ръководител.

II. Характеристика на научната и научно-приложната продукция на кандидата

1. Общ преглед на научните трудове на кандидата

Доц. И. Станкова е автор на общо 51 научни труда, от които 22 са публикувани в престижни научни списания от областта на конкурса, 9 са доклади от научни форуми в пълен текст, 19 доклади от международни научни форуми в сборници от конференции, 3 заявления за патенти и 1 дисертационен труд за ОНС „Доктор“. В 50 от трудовете тя е водещ (първи или последен) автор. По данни на Scopus трудовете ѝ са цитирани досега 75 пъти. Те имат общ ИФ 27.605, а нейният h-index е 4. Резултатите от нейните изследвания са докладвани и на 55 национални и международни научни форуми.

Според представения списък, в конкурса за „Професор“ доц. Станкова участва с 22 научни труда и 3 заявки за патент. От трудовете ѝ (всички извън докторската ѝ дисертация и хабилитацията ѝ за доцент) 16 са в международни списания (13 с IF и 3 с SJR), 5 в сборници от международни конференции и 1 в сборник на национална конференция с международно участие. Във всички публикации тя е водещ (първи или последен) автор. По данни на Scopus, представените за конкурса трудове са цитирани 75 пъти за периода 2000-2020 г. Тяхното разпределение по Q фактор е следното: Q1 – 4 статии; Q2 – 1 бр.; Q3 – 6 бр. и Q4 – 4 бр.

Четири от статиите (№ 1, 12, 16, 20) са обединени в „Група статии еквивалентни на хабилитационен труд“, с което кандидатката удовлетворява критериите по Показатели Група В (хабилитационен труд) съгласно Правилника за прилагане на ЗРАСРБ. Така относителният дял на представените трудове в изпълнение на минималните национални изисквания по чл. 26 от ЗРАСРБ за научна област 4.2. Химически науки е както следва: Показатели от Група А (дисертационен труд): 50 т.; Показатели от Група В (хабилитационен труд): 100 т.; Показатели от Група Г (публикации с Q): 281 т.; Показатели от Група Д (цитати): 150 т.

Приемам за рецензиране всичките посочени по-горе трудове, но няма да рецензирам резюметата на изнесените доклади и постери. Те обаче ще бъдат взети под внимание при оформяне на крайната ми оценка. В рецензията си ще визирам трудовете с оригиналната им номерация по приложения списък.

2. Оценка на подлежащите на рецензиране научни трудове

След хабилитацията си за доцент през 2011 г., доц. Станкова се насочва към синтез на противовирусни лекарствени вещества, както и такива с двойно действие. На тази тема са посветени преобладаващата част от нейните

публикации, както и докторските дисертации на нейните докторанти Кирил Чучков и Радослав Чайров, защитили през 2016 и 2017 г.

Новосинтезираните лекарствени средства с противовирусно действие се отнасят към три групи: противохерпесни, противогрипни и анти-СПИН. От молекулярно-биологична и фармакологична гледна точка те са принципно различни. Поради това, че геномът на херпесните вируси е ДНК, то наличните противохерпесни вещества са главно модифицирани дезоксирибонуклеотиди, които са конструирани така, че след включване в новосинтезираната ДНК верига нейната синтеза не може да продължи. Т. е. те са терминатори на ДНК синтезата. Този подход обаче е неприложим за потискане на репликацията на грипните вируси, чиито геном е РНК. Тук успешните противогрипни лекарства са или инхибитори на невраминидазата (която осигурява проникване на вируса в междуклетъчното пространство) или инхибитори на йонния канал M2 (необходим за репликацията на вирусите в инфектираните клетки). Анти-СПИН препаратите пък имат съвършено различен механизъм на действие. HIV-вирусът принадлежи към клас ретровируси, което означава, че репликацията на неговата РНК преминава през ДНК. Тя се синтезира с помощта на обратна транскриптаза, поради което анти-СПИН препаратите по същество са инхибитори на обратната транскриптаза.

Доц. Станкова създава нови производни на вече утвърдени лекарствени средства като ацикловир, пенцикловир, ганцикловир, амантадин, римантадин и оселтамивир (Tamiflu). Те са модифицирани чрез естерификация с неприродни аминокиселини, дипептиди (Woc-Val-Pro-OH и Woc-Pe-Pro-OH) и жлъчни киселини (холева, дезоксихолева и хенодезоксихолева). По този начин са получени 7 нови аналози на ацикловира, 4 на ганцикловира, 5 на пенцикловира и 7 на оселтамивира. Тяхната химична структурата е потвърдена чрез NMR и MS, а антивирусната им активност е изследвана спрямо HSV-1, HSV-2 и Epstein-Barr вирус. Въпреки, че по този начин е извлечена ценна информация относно връзката химична структура-биологична активност, от практическа гледна точка резултатите показват, че активността на новосинтезираните съединения е по-ниска или съизмерима с тази на изходните вещества (публ. № 12, 20).

С цел получаване на нови противогрипни вещества, двата класически M2 блокера – амантадин и римантадин са дериватизирани с фенилаланин, валин, левцин, изолевцин, глицин, α -аланин, β -аланин, 4-D-флуофенилаланин, 4-L-флуофенилаланин, 4-F-фенилаланин, дипептиди съдържащи тиазолов и

дитиазолов пръстен и неприродни аминокиселини. *In vitro* изследванията спрямо грипния щам A/Aichi/H3N2 показват, че три от производните на оселтамивира проявяват инхибираща активност, което ги определя като кандидат-лекарствени съединения. Аминогрупата на амантадина и римантадина пък е дериватизирана чрез въвеждане на гуанидилов остатък с помощта на *N*-пиразол-1-карбоксамидин и *N,N'*-ди-*Woc*-1*N*-пиразол-1-карбоксамидин. Гуанилинирани са и някои амантадинови производни (дериватизирани с *Tyr*, *Val* и *Ala*), както и римантадинови (с *Tyr*, α -*Ala* и β -*Ala*). Тестът за антивирусна активност спрямо A/Aichi/H3N2 показва, че гуанидилирания римантадин има по-ниска цитотоксичност и по-висока инхибираща активност в сравнение с изходния продукт. При тестване на адамантановите производни върху грипния вирус A/Puerto Rico/8/34/H1N1 пък е наблюдавано, че само *Gly-Thz-Thz*-римантадинът и *Woc-L-Phe(4-F)-OH*-амантадинът проявяват антивирусна активност. В обобщение може да се каже, че неприродните аминокиселини (в качеството им на дериватизиращи агенти) не оказват съществено влияние върху противовирусната активност на ацикловира, ганцикловира, оселтамивира и адамантановите съединения, докато гуанилирането на аминогрупата повишава тяхната инхибираща активност. Повишен инхибиторен ефект спрямо *Epshtain-Varr* вируса е наблюдаван и при жлъчните киселини (публ. № 2-11, 20).

Някои новосинтезирани съединия (тирозинил-амантадин, фенилаланил-(4-F)-амантадин и фенилаланил-амантадин) са изследвани и за активност спрямо болестта на Паркинсон върху моделни животни. Забелязано е, че тирозинил-амантадинът проявява положителен ефект по отношение на ригидността на мускулатурата и подобрява паметта на обучавани мишки и плъхове, докато фенилаланил-(4-F)-амантадинът и тирозинил-амантадинът удължават хексобарбиталния сън (публ. № 16). С цел подобряване на фармакологичните характеристики е модифициран и един от най-популярните препарати за лечение на болестта на Алцхаймер – Мемантинът. Според изследванията на Станкова, *N*-4-F-*Phe*-мемантин и *N*-*Tyr*-мемантин показват активност сравнима с тази на мемантин хидрохлорид, но техните физикохимични и биологични характеристики са по-добри от оригиналното съединение (публ. № 22).

За полифункционалност са изследвани и някои тиазолови производни на амантадина и римантадина, които са тествани за антивирусно (H1N1), антибактериално (*Bacillus cereus* и *Escherichia coli*) и противогъбично

(*Yarrowia lipolytica* 3344) действие (публ. № 14). Други производни на амантадина с ароматни аминокиселини (публ. № 15), както и на мемантина с Gly, Ala, β -Ala, Val, Phe, Phe (4-F) и Gly-Gly (публ. № 17) са изследвани за антиоксидантна активност.

С цел подобряване на фармакологичните свойства на широко прилагания за лечение на СПИН абакавир, доц. Станкова провежда дериватизация с глицин, глицил-глицин и глицил-глицин-глицин. Резултатите от изследването на получените производни върху репликацията на HIV-1 в MT-4 клетки показват, че Gly-абакавир има ниска цитото- и митохондриална токсичност и висока антивирусна активност (публ. № 1).

Част от трудовете на кандидатката са посветени на изследването на химична стабилност, физикохимичните свойства и спектралните отнасяния на синтезираните от нея нови лекарствени молекули, което е важно за тяхното бъдещо приложение като лекарствени средства (публ. № 3, 11, 13, 19, 21).

III. Основни приноси в научната, научно-приложната и преподавателска дейност на кандидата

1. Приноси в научната дейност

Изследванията свързани с трудовете на доц. И. Станкова във връзка с обявения конкурс имат подчертан приносен характер за разработваната научна област. Тя, със своите сътрудници, е синтезирала над 47 нови производни на адамантана, мемантина, с което обогатява световната база данни от химични структури. Тя е провела мащабни изследвания върху техните физикохимични и биологични свойства, като токсичност, противовирусна активност, антиоксидантно действие, ефективност върху живонински модели за болестите на Паркинсон и Алцхаймер и др., с което допринася за изясняването на връзката химична структура-биологична активност.

2. Научно-приложни приноси

От многобройните новосинтезирани биологично-активни вещества, доц. Станкова селектира група съединения с антихерпесно, противогрипно и други благоприятни биологични ефекти, които биха могли да се разглеждат като кандидат-лекарствени средства за лечение на социално значими заболявания. Във връзка с това са направени и 3 патентни заявки, а именно: „*Адамантаново производно с противовирусна и антипаркинсонова активност*“ (2018 г.);

„Инхибитор на вирусната неврамнидаза и на M2 протонния канал“ (2018 г.)
и „NMDA-рецепторен антагонист с антимикробна активност“ (2020 г.).

3. Педагогическа дейност

Доц. Станкова има 34 годишен стаж като изследовател и 31 годишен стаж като преподавател в ЮЗУ „Неофит Рилски“-Благоевград. Тя е изнасяла лекции по дисциплините: *Химия на лекарствените средства* и *Биоорганична химия* за специалностите „Химия“ и "Медицинска химия"; *Биохимия* за специалностите "Кинезитерапия", "Медицински сестри" и "Акушерки"; *Биологичноактивни вещества като хранителни добавки* за специалност "Химия"; *Химия на лекарствените средства* за специалност „Химия“ и "Медицинска химия" (ОКС „Магистър“) и *Биологичноактивни вещества спорт и здраве* за специалност "Химия", ОКС „Магистър“. Участвала е в разработването на учебните програми по дисциплините: *Химия на лекарствените средства*; *Биохимия*; *Биологичноактивни вещества* и *Биологичноактивни вещества като хранителни добавки* за изброените по-горе специалности. Основател е на специалността „Медицинска химия“ и съосновател на магистърската програма „Биологично активни вещества и лекарствени средства“ в ЮЗУ „Неофит Рилски“. Участвала в разработването на учебните планове за специалностите „Химия“ и „Медицинска химия“ за ОКС „Бакалавър“. Била е научен ръководител на 2 успешно защитили докторанти и 45 дипломанти.

IV. Критични бележки и препоръки.

Единствената ми препоръка към бъдещия проф. И. Станкова е да повиши публикационната си активност във високо рейтингови научни списания, което ще доведе до повишаване на нейната цитируемост, Хирш фактор и авторитета на ЮЗУ „Неофит Рилски“.

V. Заключение

Обобщената оценка съгласно Правилника за прилагане на ЗРАСРБ в направление „Природни науки“ за академичната длъжност „Професор“ е представена в долната таблица.

Показател	Изискуем минимум	Реален брой точки
A	50	50
B	100	100

Г	200	281
Д	100	150
Е	150	157
Общо	600	738

Както се вижда от представената таблица, сборът от точките по показатели А-Е на доц. д-р Иванка Станкова е по-висок от изискуемия минимум съгласно ЗРАСРБ за научното направление „Природни науки“. В допълнение бих добавил, че тя е утвърден изследвател и преподавател в областта на Биоорганичната химия и химията на лекарствените средства. От началото на своята научна кариера тя е публикувала 51 научни труда, част от които в реномирани международни списания. В своята професионална кариера е израствала паралелно като изследовател, университетския преподавател и организатор/администратор на научни изследвания. Моето заключение е, че нейните научни приноси и преподавателска дейност са по-високи от официалните минимални държавни изисквания съгласно Правилника за прилагане на ЗРАСРБ (виж горната таблица) за академичната длъжност „Професор“ в направление „Природни науки“, което ми дава основание убедено да препоръчам на Научното жури назначено да проведе настоящия конкурс, както и на Факултетния съвет на Природо-математическия факултет на ЮЗУ „Неофит Рилски“ да присъдят на доц. Иванка Георгиева Станкова академична длъжност „Професор“ по Научно направление 4.2. Химически науки (Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества - химия на лекарствените средства).

Дата: 30.01.2021 г.

Рецензент:

South-West University „Neofit Rilski”

REVIEW

of the submitted papers for participation in a competition for the academic position **Full Professor** in the area of higher education: 4. Natural sciences, mathematics and informatics; professional field **4.2. Chemical sciences (Bioorganic chemistry, chemistry of natural and physiologically active substances – Medicinal Chemistry)**, announced by the South-West University "Neofit Rilski" in SG, issue. 97 / 13.11.2020

Reviewer: **Prof. Ivan Georgiev Ivanov, PhD, DSc (Academician)**

Candidate: **Assoc. Prof. Dr. Eng. Ivanka Georgieva Stankova**

I. Brief biographical information

Assoc. Prof. Dr. Eng. Ivanka Georgieva Stankova is an alumni of University of Food Technology - Plovdiv, who graduated in 1982 with a MS degree in "Technology of microbiological and fermentation products." After graduation she has worked for five years as a Head of Laboratory at the Soft Drinks Factory in Blagoevgrad (1982-1987). From 1987 to 1992 she worked as a researcher at the Institute of Molecular Biology, Bulgarian Academy of Sciences, and from 1992 to 1995 she has been a part-time Assistant Professor of Bioorganic Chemistry at the South-West University "Neofit Rilski" (SWU) in Blagoevgrad. In 1995 she was appointed as Assistant Professor at the Department of Chemistry, Faculty of Natural Sciences at SWU, where she successively held the positions of Chief Assistant Professor (2000-2010) and Associate Professor (since 2011). In 2000 she obtained a PhD degree in the scientific specialty "Bioorganic Chemistry, Chemistry of Natural and Physiologically Active Substances". Since 2012 she has been a Head of the Department of Chemistry, and since 2019 she is a Vice-Rector of SWU. Dr. Stankova has specialized at the Eberhard Karls University in Tübingen and Karsten Krohn University in Paderborn, Germany. During her career she has run 20 research projects funded by SWU "Neofit Rilski", National Science Fund and other sources.

II. Characteristics of the candidate's scientific and applied activity

1. An overview of the applicant's scientific activity

Assoc. Prof. I. Stankova is the author of 51 scientific papers, of which 22 have been published in peer reviewed journals, 9 are in full text reports from scientific forums, 19 are published in conference proceedings, one is her PhD thesis and 3 are

patent applications. In 50 of them she is a leading (first or last) author. According to Scopus, the IF of Dr. Stankova's papers is 27,605 and her h-index is 4. She is also author of 55 oral and poster presentations at national and international scientific forums.

According to the list of papers, Assoc. Prof. I. Stankova applies for the position Full Professor with 22 scientific papers of which 16 are published in international journals (13 with IF and 3 with SJR), 5 in proceedings of international and one in national conferences. In all papers she is a leading (first or last) author. Her papers are cited 75 times so far. She is also a co-author of 3 patent applications. The distribution of the papers by Q factor is as follows: Q1 - 4 articles; Q2 - 1; Q3 - 6 and Q4 - 4 papers.

Four of the articles (№ 1, 12, 16, 20) are combined in a "Group of articles equivalent to habilitation work", whereby she satisfies the criteria for Indicators Group B (habilitation work) according to the Regulations of the Law for Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria (LDASRB). Thus, the scientific impact of Dr. I. Stankova in fulfilment of the minimum national requirements under Art. 26 of the LDASRB for the scientific field 4.2. (Chemical Sciences) is as follows: Indicators of Group A (dissertation): 50 points; Indicators of Group B (habilitation work): 100 points; Indicators of Group D (publications with Q): 281 points; Indicators of Group D (quotes): 150 points.

I accept to review all the above mentioned papers, but I am not going to review the posters and conference reports abstracts. Nevertheless, they will be taken into consideration in forming my final assessment. In my review I will refer to the papers with their original numbering according to the attached list of publications.

2. Evaluation of the scientific publications

After her promotion for Assoc. Prof. in 2011, Dr. I. Stankova has focused on the synthesis of antiviral drugs, as well as of chemical compounds with dual action. The majority of her papers, including the PhD theses of her PhD students Kiril Chuchkov and Radoslav Tchairov (defended in 2016 and 2017), are dedicated to this subject.

The newly synthesized by Dr. Stankova drugs with antiviral activity belong to three groups: anti-herpes, anti-influenza and anti-AIDS. From pharmacological points of view they are fundamentally different. Because the herpes viruses genome is DNA, the available anti-herpes substances are modified deoxyribonucleotides

designed by such a way to be capable of terminating the synthesis of DNA after incorporation in the growing chain. However, this approach is not applicable for suppressing the replication of influenza viruses whose genome is RNA. Successful anti-influenza drugs are either neuraminidase inhibitors (which facilitate the penetration of the virus into the intercellular space) or M2 ion channel inhibitors (necessary for the replication of the virus in the infected cell). The anti-AIDS drugs have a completely different mechanism of action. HIV is retrovirus, i.e. its replication passes through DNA which is synthesized by reverse transcriptase. That is why the anti-AIDS drugs are essentially reverse transcriptase inhibitors.

Assoc. Prof. I. Stankova creates new derivatives of established antiviral drugs such as acyclovir, penciclovir, ganciclovir, amantadine, rimantadine and oseltamivir (Tamiflu). They are modified by esterification with amino acids, dipeptides (Boc-Val-Pro-OH and Boc-Ile-Pro-OH) and bile acids (cholic, deoxycholic and chenodeoxycholic). Thus, 7 new acyclovir, 4 ganciclovir, 5 penciclovir and 7 oseltamivir analogues have been created. Their chemical structure was confirmed by NMR and MS, and their antiviral activity was tested on HSV-1, HSV-2 and Epstein-Barr virus. Although valuable information on the structure-activity relationship was derived, from a practical point of view the obtained results indicate that the activity of the newly synthesized compounds in general was lower or comparable to that of the starting materials (№ 12, 20).

In order to obtain new anti-influenza substances, the two classic M2 blockers - amantadine and rimantadine were derivatized with phenylalanine, valine, leucine, isoleucine, glycine, α -alanine, β -alanine, 4-D-fluophenylalanine, 4-L-fluophenyl-F-phenylalanine, dipeptides containing thiazole and dithiazole rings, and unnatural amino acids. In vitro studies with influenza A / Aichi / H3N2 strain showed that only three of the oseltamivir derivatives demonstrated inhibitory activity. The amino group of amantadine and rimantadine was derivatized by introducing a guanidyl residue by H-pyrazole-1-carboxamidine and N, N'-di-Boc-1H-pyrazole-1-carboxamidine. Some amantadine derivatives (derivatized with Tyr, Val and Ala) as well as rimantadine (with Tyr, α -Ala and β -Ala) were also guanidylated. The A / Aichi / H3N2 antiviral activity assay showed that guanidylated rimantadine had lower cytotoxicity and higher inhibitory activity than the parent product. When testing adamantane derivatives on influenza A / Puerto Rico / 8/34 / H1N1 virus, it was observed that only Gly-Thz-Thz-rimantadine and Boc-L-Phe-(4-F)-OH-amantadine have antiviral activity. In summary, it could be concluded that the unnatural amino acids (as derivatizing agents) do not significantly affect the antiviral

activity of acyclovir, ganciclovir, oseltamivir and adamantane, while guanilization increases their inhibitory activity. An increased inhibitory effect against Epstein-Barr virus was also observed with bile acids derivatives (№ 2-11, 20).

Some newly synthesized compounds (tyrosinyl-amantadine, phenylalanyl- (4-F)-amantadine and phenylalanyl-amantadine) have also been tested for activity against Parkinson's disease in model animals. Tyrosinyl-amantadine was shown to have positive effect on muscle rigidity and improving memory effect on trained mice and rats, while phenylalanyl-(4-F)-amantadine and tyrosinyl-amantadine prolonged hexobarbital sleep (№16). In order to improve the pharmacological characteristics, one of the most popular drugs for the treatment of Alzheimer's disease (memantine), has been also modified. Dr. Stankova demonstrated that the activity of H-4-F-Phe-memantine and H-Tyr-memantine was comparable to that of memantine hydrochloride, but their physicochemical and biological characteristics were substantially improved in comparison with the parent drug (№ 22).

Some thiazole derivatives of amantadine and rimantadine were tested for polyfunctionality besides on influenza virus H1N1, against bacteria *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* and fungus *Yarrowia lipolytica* 3344 as well (№ 14). Derivatives of amantadine with aromatic amino acids (№ 15) and memantine with Gly, Ala, β -Ala, Val, Phe, Phe (4-F) and Gly-Gly (№ 17) were tested for antioxidant activity.

In order to improve the pharmacological properties of abacavir (widely used for treatment of AIDS), it has been derivatized with glycine, glycyl-glycine and glycyl-glycine-glycine. The resulting compounds were tested against HIV-1 in MT-4 cells, where Gly-abacavir demonstrated lower cyto- and mitochondrial toxicity and higher antiviral activity in comparison with the parent abacavir (№ 1).

Some of Dr. Stankova's papers is dedicated to the chemical stability, physicochemical properties and spectral characteristics of the newly synthesized compounds, which is important for their future use as drugs (№ 3, 11, 13, 19, 21).

III. Main contributions of scientific, applied and teaching activity of the candidate

1. Scientific contributions

The research of Assoc. Prof. I. Stankova corresponds to the subject of the announced competition and her contribution to the related scientific field is well visible. She, together with her collaborators, synthesized over 47 new derivatives of adamantane and memantine, thus enriching the global database of chemical

structures with new compounds. She has conducted also extensive research on their physicochemical and biological properties, such as toxicity, antiviral activity, antioxidant activity, efficacy on animal models of Parkinson's and Alzheimer's diseases, etc., which helps to clarify the relationship between chemical structure and biological activity.

2. Applied contributions

Amongst the great number of new biologically active substances, Dr. Stankova has selected a group with anti-herpes, anti-influenza and other beneficial biological effects that could be considered as potential candidate drugs for treatment of socially significant diseases. In this regard, 3 patent applications have been deposited, namely: "*Adamantan derivative with antiviral and anti-Parkinson's activity*" (2018); "*Inhibitor of viral neuraminidase and M2 proton channel*" (2018) and "*NMDA-receptor antagonist with antimicrobial activity*" (2020).

3. Teaching activity

Assoc. Prof. I. Stankova has over 34 years of experience as a researcher and 31 years of experience as a lecturer at the South-West University in Blagoevgrad. She has lectured in the following disciplines: *Medicinal Chemistry* and *Bioorganic Chemistry* for the university specialties "Chemistry" and "Medicinal Chemistry"; *Biochemistry* for the specialties "Kinesitherapy", "Nurses" and "Midwives"; *Biologically Active Substances as Food Additives* for the specialty "Chemistry"; *Medicinal Chemistry* for the MS specialties "Chemistry" and "Medical Chemistry" and *Biologically Active Substances Sports and Health* for the MS specialty "Chemistry". She has participated in the development of curricula for the following disciplines: *Medicinal Chemistry*; *Biochemistry*; *Biologically Active Substances as Food Additives* for the above-mentioned specialties. She is the founder of the BS specialty "Medicinal Chemistry" and co-founder of the MS program "Biologically Active Substances and Drugs". Dr. Stankova has contributed also in the development of curricula for the BS specialties "Chemistry" and "Medicinal Chemistry". She has supervised two PhD students and 45 graduates.

IV. Critical remarks and recommendations

My only recommendation to the future Prof. I. Stankova is to increase her publishing activity in high-ranking scientific journals, which would result in increasing of her citation rate, H-index and the international prestige of SWU.

V. Conclusion

The summarized assessment according to the Regulations for Application of the LDASRB in the field of Natural Sciences for the academic position "Professor" is presented in the table below.

Indicator	Required minimum	Presented number of points
A	50	50
B	100	100
C	200	281
D	100	150
E	150	157
Total	600	738

As can be seen from the table, the sum of Dr. Stankova's merit points according to indicators A-E is higher than the required one for the scientific field "Natural Sciences". In addition, I would add that the candidate is an established researcher and experienced lecturer in the field of Bioorganic and Pharmaceutical Chemistry. Since the beginning of her scientific career she has published 51 scientific papers, some of which in outstanding scientific journals. In her professional career she has grown up in parallel as a researcher, university lecturer and research organizer / administrator. My conclusion is that her scientific contributions and teaching activities exceed the official minimum state requirements according to the Regulations for the Implementation of the LDASRB (see the table above) for obtaining the academic position "Professor" in the field of "Natural Sciences", which gives me reason to recommend to the esteemed Scientific Jury as well as to the Faculty Council of SWU "Neofit Rilski" to award Assoc. Prof. Ivanka Georgieva Stankova the academic position "Professor" in the field 4.2. Chemical Sciences (Bioorganic Chemistry, Chemistry of Natural and Physiologically Active Substances – Medicinal Chemistry).

Date: 30.01.2021

Reviewer: