

РЕЦЕНЗИЯ



на материали, представени за участие в конкурс за академична длъжност „професор“ по професионално направление 4.2. Химически науки (Процеси и апарати в химичната и биохимичната технология) за нуждите на лаборатория „Биохимично инженерство“ в Институт по инженерна химия (ИИХ) на БАН,

обявен в ДВ бр. 67 от 04.08.2023 г.

с кандидат доц. д-р Даниела Илиева Бътовска

рецензент проф. д-р Даниела Боянова Джонова-Атанасова

1. Кратка научна биография на кандидата и област на научни интереси

Доцент д-р Даниела Бътовска е завършила висше образование през 1992 г. в Химически факултет, СУ „Св. Кл. Охридски“ като химик със специализация по органична и аналитична химия. През 2001 г. Защитава дисертация в Институт по органична химия с център по фитохимия (ИОХЦФ)-БАН на тема „Синтез и биологична активност на производни на стероли“, по научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“ и получава образователна и научна степен „доктор“. През 1991-1992 работи като химик в Катедра по клинична фармакология и терапия, МУ. В периода 1992-2017 работи в ИОХЦФ-БАН като последователно заема длъжностите химик и научен сътрудник, а от 2010г.- старши научен сътрудник II ст., еквивалент на академична длъжност „доцент“. В периода 2017-2023 извършва научно изследователска и развойна дейност на длъжност химик в РЛГ 2016 ООД. От 01.08.2023 е назначена в ИИХ-БАН на длъжност химик. В периода 2002-2004 д-р Бътовска участва в две едногодишни постдокторантски програми в два университета в Япония.

2. Обща характеристика на научноизследователската и научноприложна дейност

Научната и научноприложна дейност на кандидата е в интензивно развиващи се направления в химията на природните продукти, както следва:

- Синтез на биологично активни съединения и изследване на биологична им активност.

- Анализ на лечебни растения и продукти от тях

- Фитохимични изследвания (публикации за конкурса за “доцент”)

Тя е публикувала резултати от тази дейност в общо 64 публикации в престижни международни издания, широко цитирани в световните бази данни в над 1400 цитата по справка от Scopus. Тя е съавтор в едно изобретение, регистрирано като патент в САЩ.

Кандидатът е съръководител на един успешно защитил докторант в Индия и е ръководител на два международни проекта в сътрудничество с Германия и Индия.

3. Обща оценка на представените материали

В материалите по конкурса е представен общ списък от 64 публикации. От тях по настоящия конкурс са представени 22 публикации, които включват 19 статии в списания с квартали, 1 глава от книга и 1 патент. Останалите публикации от общия списък са извън настоящия конкурс и са свързани с докторската дисертация и конкурса за доцент, като те участват в покриването на условието за общ брой статии по правилника на ИИХ.

По всички показатели изискванията са изпълнени и надхвърлени, както тези на ЗРСРБ и Правилника на БАН, така и на Правилника на ИИХ.

От 22 публикации по конкурса кандидатът има 19 статии в списания с квартали, като това се приема като един от критериите за качество на публикациите. Разпределението по квартали е както следва: 3 статии в най-високата категория Q1 (16%), 9 бр. в Q2 (47%), 5 бр. в Q3 (26%), 2 бр. в Q4 (11%). Прави добро впечатление значителният дял на статии с квартали Q1 и Q2, което сочи високото качество на тези публикации, поради високите изисквания на списанията и техните рецензенти. Оценявам високо наличието на 3 статии в Q1 и 9 в Q2, които съставляват близо 2/3 от публикациите с квартали. Представена е само 1 публикация в списание, извън световните бази данни, която не носи точки, но допринася за изпълнение на изискванията на ИИХ за брой публикации по конкурса.

Като обща характеристика на публикационната дейност може да се каже, че кандидатът има публикации във важните 4 категории: статии в списания, глави от книги,

сборници от конференции и патенти. Преобладаващи са статиите в престижни международни периодични издания, индексирани в световните бази данни.

Доц. д-р Бътовска е заела академична длъжност „доцент“ преди 13 години и от тогава има 22 публикации, което прави почти 2 публикации годишно, с открояваща се активност през 2023 г., когато има 5 публикации. В количествено отношение оценявам тази производителност като значителна.

Кандидатът има преподавателска дейност като хоноруван преподавател в ЮЗУ „Неофит Рилски“ Благоевград в периода 2009-2010г. Това, заедно с ръководството на защитил чуждестранен докторант и 2 международни проекта, допълва общата картина на дейността ѝ, която може да се характеризира с наличие на комплекс от научно-изследователска, научно-организационна и преподавателска активност.

4. Основни научни и научноприложни приноси

Приемам всички представени в справка на кандидата научни, научноприложни и приложни приноси, по-важните от които са, както следва.

4.1. Хабилизационен труд- синтез на халкони и изследване на тяхната биологична активност- 6 публикации

По-голяма част от представените в конкурса публикации разглеждат и решават проблеми, свързани с дизайна и синтеза на фармакологично активни халкони. Тази тема е в основата на представените 6 публикации, равностойни на хабилизационен труд (№1 - №6), и разкриват различни страни на потенциала на тези съединения.

- Синтезирани са във високи добиви, пречистени и охарактеризирани 16 халкона. Разкрита е зависимостта структура–активност, което допринася за знанията за проектиране на разглеждания тип халкони. (публикация №2).

- За първи път са синтезирани халкони чрез ензимно-катализирана реакция с много висока стереоселективност. Такъв „зелен“ подход към синтеза на тези съединения е от голям интерес, поради важните им приложения като съставки на формули във фармацевтичната, хранително-вкусовата и козметичната индустрия. (публикация №3).

- Синтез на халкони с антималярийна активност – интересът по темата възниква след установяването на такава активност за ликохалкон А, изолиран от китайско женско биле. Синтезирани са, пречистени и структурно охарактеризирани халкони с висока антимикробна активност. В същото време, те проявяват незначителна токсичност по отношение на човешките клетки и не са мутагенни (**публикация №4**). Излъчени са три лидерни съединения. Показано е, че те предизвикват значително нарушение на всички паразитни мембрани, включително тези на ядрото, митохондриите и хранителната вакуола (**публикация №5**). В допълнение, направени са заключения за множество механизми на действие за тези халкони. За съжаление, *in vivo* фармакокинетично изследване показва сериозно ограничение на терапевтичната ефикасност на трите халкона спрямо тропическа малария. (**публикация №6**).

4.2. Приноси извън хабилитационния труд по темата за синтез на халкони и изследване на тяхната биологична активност- 4 публикации

- Чрез високочувствителен хемилуминесцентен метод бе изследвано взаимодействието на 6 от халконите с пероксидни радикали. Измерени са абсолютните скоростни константи на реакцията и са получени стехиометричните коефициенти на инхибиране. Изследването на механизма на антиоксидантно действие на халконите показва, че те проявяват и прооксидантен ефект (**публикация №7**).

- Синтез на халкони като средство за борба с ракови заболявания с развита резистентност към противораковите лекарства. Синтезирани са халкони като средство за лечение на човешки рак на пикочния мехур с множествена медикаментозна резистентност. Получени са данни за зависимост от концентрацията цитотоксичен ефект. Въз основа на 3 предварително установени лидерни структури, са синтезирани 15 халкона и са оценени за обратимост върху мултимедикаментозна резистентност в миши лимфомни клетки (**публикация №8**). В модел на комбинирана химиотерапия е показано, че едно от най-активните съединения проявява адитивен ефект при взаимодействие с противораковото лекарство доксорубицин.

- Синтез на халкони с антималярийна активност – Като цяло резултатите показват, че халконите са обещаващи антималярийни агенти. В същото време, в *in vivo* модел за изследване на тропическата малария при човека и трите излъчени като най-обещаващи халкона значително редуцираха нивата на паразитемия на петия и осмия ден след

заразяването, като бе установено, че те модулират имунния отговор на заразените мишки (публикация №14). В *in vivo* модел на мишки с индуцирана церебрална малария, халконите показаха чувствително намаление на процента паразитемия на 10-ия ден след инфекцията (публикация №19).

4.3. Адаптиране на спектрофотометрични методи за определяне на антирадикалова активност в микроскала- 3 публикации

Адаптирани са спектрофотометрични методи за определяне на антирадикалова активност спрямо налични в живите системи високореактивни кислород- и азот-съдържащи частици. Част от адаптираните методи са приложени за определяне активността на метанолови екстракти на биологично активни вещества от надземни и коренови части на *in vitro* култивирани лечебни растения (публикация №9) и на синтетични биологично активни съединения (публикация №11) (публикация №12).

4.4. Анализ на лечебни растения и продукти от тях- 6 публикации

Проведено е проучване на химичния състав на пресен сок, получен от листата на сукулентното растение *xGraptopveria* (Crassulaceae) (публикация №10), използвано в народната медицина за лечение на конюнктивит. Основните групи органични съединения са идентифицирани чрез анализ с газова хроматография/масова спектрометрия (ГХ-МС). Предполага се, че *xGraptopveria* проявява активност срещу конюнктивит чрез синергичен ефект на различни химични съединения, най-вероятно алкиламини и главно хидрокси-карбоксилни, алифатни и ароматни карбоксилни киселини. Беше получен и разделен на фракции с различна полярност водно-алкохолен екстракт от *Potentilla reptans* (петопръстник) (публикация №13). Предвид данните от народната медицина за приложение на растението за облекчаване на мастит, фракциите са изследвани за антибактериална активност спрямо 3 щама на *S. aureus*. Резултатите са показали бактериостатична активност, като най-активна е хексановата фракция. Чрез ГХ-МС анализ е изследван химичният състав на етерично масло от *Lavandula angustifolia* (лавандула) (публикация №17). Идентифицирани са 44 компонента, които служат за оценка качеството на маслото. Данните са сравнени с описаните в литературата за проби етерично масло добити от лавандула с различно местообитание в страната. Показано е, че по отношение на основните си компоненти българското лавандулово масло отговаря на европейските стандарти. Обобщени са публикуваните в научната литература данни за

тинтявите (Gentianaceae), като средство за контрол на болката (**публикация №15**) и за лечение на рани (**публикация №16**). Събрани са данни за вторичните метаболити на видовете тинтяви, виреещи в българските планини (**публикация №18**), което да улесни намирането на съединения, отговорни за наблюдаваната податливост към определени насекоми-нашественици.

Няма съмнение, че приносите са лично дело на кандидата в равностойно сътрудничество със съавторите.

Научните тематики са значими и перспективни за продължаване на изследванията в тях през предстоящата работа на кандидата по тематиката на конкурса през следващите 5 години.

5. Отражение на научните публикации в българската и чуждестранна литература

Цитирането на публикациите, отразено в световните бази данни е важен критерий за оценка на качествата им, за тяхната полезност и използване от научната общност. Впечатляваща е цитируемостта в световните бази данни на публикациите на кандидата, достигаща над 1400 цитата за целия публикационен период (от 30г.) и 383 цитата на представените по конкурса публикации, което многократно надхвърля изискванията по този показател. По справка от Scopus, кандидатът има завиден Хирш фактор 14 (при препоръчителен 8).

6. Критични бележки и препоръки

Известно затруднение има при проследяване на съответствието на списъка с публикации от справката за изпълнение на минималните изисквания с общия списък публикации.

7. Лични впечатления за кандидата

Познавам доц. Бътовска от няколко месеца, след постъпването и в ИИХ. Впечатлението ми е за общителна личност, която успешно се адаптира и интегрира в нова среда и притежава целенасоченост и професионализъм като изследовател и учен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Като цяло, изследователската дейност на доц. Бътовска се характеризира с наличие на научни, научноприложни и реални приложни и внедрителски приноси. Те

водят до синтез на нови биологично активни съединения, по аналогия със структурата на биологично активни вещества от растителен произход, с доказан значителен ефект за лечение на редица тежки заболявания като малария и тумурни заболявания. Получени са нови ценни знания за химичния състав на растителни продукти и свързаните с него качества и механизъм на въздействие за лечебни цели. Дейността на кандидата е целенасочена и води до полезни резултати.

Всички количествени показатели за оценка на научноизследователската и академична дейност на кандидата съответстват, а някои значително надхвърлят изискванията за заемане на академичната длъжност „Професор”.

Въз основа на запознаването с представените научни трудове, тяхната значимост, съдържащите се в тях научноприложни и приложни приноси, намирам за основателно да предложа доц. Бътовска да заеме академичната длъжност „професор” по професионално направление 4.2. Химически науки (Процеси и апарати в химичната и биохимичната технология).

13.11.2023 г.

Рецензент:



/проф. д-р Даниела Джонова-Атанасова/