

РЕЦЕНЗИЯ

Конкурс: за заемане на академичната длъжност „професор“ по професионално направление 4.2. Химически науки (Процеси и апарати в химичната и биохимичната технология), обявен в „Държавен вестник“, бр. 67, стр. 95 от 04.08.2023 г.

Кандидат: д-р Даниела Илиева Бътовска, доцент

Рецензент: Иванка Борисова Стойнева, дн, проф.

Биографични данни

Даниела Бътовска е възпитаник на елитната НПМГ „Акад. Л. Чакалов“. Продължава образованието си в СУ „Св. Климент Охридски“, Химически факултет, гр. София, където се дипломира като магистър по специалност „Органична и аналитична химия“ през 1992 г. Професионалната си кариера д-р Бътовска развива основно в ИОХЦФ-БАН, където последователно израства от длъжност химик-специалист до гл. асистент и доцент. Тя стартира своята кариера в атмосферата на ерудирани и авторитетни учени като проф. Симеон Попов и проф. Ценка Милкова. Научните интереси и основните изследвания на кандидатката са главно в областта на химия на природните съединения. Естествено не закъсняват и резултатите и през 2001 г. д-р Даниела Бътовска под ръководството на проф. Ц. Милкова успешно защитава докторска дисертация по научната специалност „Биоорганична химия и химия на природните и физиологично активни вещества“ на тема „Синтез и биологична активност на производни на стероли“.

В периода 2009-2010 г. д-р Бътовска е поканена като хоноруван преподавател в катедра Химия при ПМФ, ЮЗУ „Неофит Рилски“ като лектор по Стероидна химия и Биоорганична химия.

По време на специализации в Япония д-р Бътовска е отличена с редица награди за постигнати от нея научни резултати - FY2002 JSPS постдокторантска стипендия за чуждестранни изследователи, награда на Изследователски център за биотехнологии, Префектурен университет Тояма, Япония -2002—2003 и на Университет Хокайдо, Сапоро, Япония -2003—2004.

Д-р Бътовска не се плаши от предизвикателства и в периода 2017-2023 г. решава да придобие известен опит в областта на биотехнологиите като се занимава с разработване на хранителни и козметични продукти в частна фирма.

Документите за участие в конкурса на кандидатката отговарят на изискванията на Правилника на ИИХ-БАН за приложение на Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), а нейния научен и образователен профил е в

съответствие с изискванията за „професор“ по професионално направление 4.2. Химически науки.

Оценка на представените материали (брой и характеристики на представените трудове - научни публикации, монографии, научно-изследователски проекти, патенти, учебници и др.).

Д-р Даниела Бътовска участва в конкурса академичната длъжност „професор“ с 20 научни статии, от които 19 са в издания с импакт фактор. Профилът на публикациите по квартали съгласно Световните научни бази данни Web of Science и/или Scopus е както следва: 3 бр в списание с Q1; 9 бр. – Q2, 5 бр. – Q3 и 2 бр. – Q4. По показател В са посочени 6 статии (2 с Q1, 2 с Q2 и 2 с Q3), а по показател Г - 14 статии (1 с Q1, 7 с Q2, 3 с Q3, 2 с Q4 и 1 без SJR).

Д-р Даниела Бътовска е съавтор на 1 публикувана глава от книга и е съавтор на 1 патент - US 2019/0390408 A1, WO2020044343, 2020.

Представена е и справка на цитиранията на научните трудове 383 броя по конкурса от общо 1461 цитата (38 публикации) и Индекс на Хирш $h = 14$ съгласно Scopus.

Д-р Даниела Бътовска е била ръководител на 2 международни проекта и на 1 защитил докторант.

Представената справка за изпълнение на минимални изисквания за академичната длъжност „професор“ в професионално направление „4.2. Химически науки“ съгласно Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на БАН на д-р Даниела Бътовска е в съответствие и даже значително надвишава изискванията

Показател	Минимални изисквания за БАН	Точки декларирани от кандидата
А	50	50
Б	0	
В	100	120
Г	100	274
Д	120	766
Е	150	160
Общ брой точки	520	1370

Основни научни и научно-приложни приноси

Ще разгледам научните приноси на д-р Даниела Бътовска като развитие на нейните знания, умения и компетенции в светлината на синтезен дизайн и изследвания на природните продукти с потенциални биологични свойства .

Приноси свързани с дизайн и синтез фармакологично активни заместени халкони - (1,3-диарил-2-пропен-1-они)

- Осъществен е дизайн и синтез на 16 халкона с хидроксиканелени мотиви на заместване (труд 2) и е изследвана тяхната антиоксидантна активност. Установено е, че най-добра уловителна способност спрямо стабилния DPPH радикал показват съединенията с катехолова структура и халконите с *p*-хидроксилна група в същия пръстен и две съседни метоксилни групи. Този резултат би имал принос за дизайна на други халкони с DPPH радикал-уловителна активност.
- Чрез прилагане на хемилуминесцентен метод е изследвано улавянето на пероксидни радикали на 6 от синтезираните арил халкони. Установено е, че най-висока антиоксидантна активност ($k_7 \approx 107 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$) показват заместени халкони, които имат катехолова структура. Активността на 3,4-дихидрокси халконът е 2.5 пъти по-висока от тази на кафеената киселина.
- Приноси свързани със синтез на халкони с антималярийна активност (труд 4, 5,6,14, 19)

Синтезирани, пречистени и структурно охарактеризирани са 24 халкона с различен модел на заместване в пръстените А и В чрез кондензация по Claisen-Schmidt между еквимоларни количества от подходящо заместени ацетофенони и арилалдехиди (или индол-3-карбоксалдехид). Изследвани са за антималярийна активност чрез WHO Mark III метод за инхибиране узряването на шизонти. Установено е, че 10 от синтезираните халкони показват инхибиране на узряването на шизонти с IC_{50} в диапазона 0.10-0.55 $\mu\text{g/mL}$ за два щама на *P. falciparum*, единият чувствителен, а другият резистентен към хлорохин (труд 4). Съединението 3,4,3',4',5'-пентаметоксихалкон с IC_{50} 0.11 mg/ml) показва 13 пъти по-висока активност от стандарта ликохалкон А и има висок индекс на селективност (85.05), което е принос в търсенето на нови антималярийни агенти.

- Осъществен е синтез на 15 халкона със структурна аналогия на куркумин е и оценена мултимедикаментозна резистентност (MDR) в миши лимфомни клетки (труд 8). Получените експериментални резултати в комбинация с квантово-

химичните изчисления показват значението на заместителите в р-позиция на двата пръстена и определят, че те трябва да имат хидрофобна природа. Изследвано е инхибирането на експресията на гликопротеина Grp170 в клетъчни линии на човешки рак на пикочния мехур с множествена медикаментозна резистентност, като е установено зависим от концентрацията цитотоксичен ефект. В моделна система на комбинирана химиотерапия е показано, че 2,3,4-триметокси-и и 2,5-диметокси единици са с най-висока антипролиферативна активността на халкони върху човешки MDR1 ген-трансфектиран миши лимфомни клетки. Установено е, че тези два халкона инхибират 50% от клетъчната пролиферация в концентрация от около 0,4 $\mu\text{g/mL}$ и са от 2 до 100 пъти по-активни от останалите халкони. Тези резултати биха имали принос при дизайна на халконоподобни Р-gr модулатори и лекарства, насочени към лечение на резистентни ракови заболявания.

- Друг принос при синтеза на заместени халкони е прилагането на така наречения „зелен синтез“. За пръв път в реакция катализирана от ензими (липаза от свински панкреас или ацилаза от *Aspergillus melleus*) чрез кондензация по Claisen-Schmidt между бензалдехид и ацетофенон е синтезиран Е-халконът с висока стереоселективност и е доказан с ЯМР изследвания (труд 3).

Приноси свързани с изследване на природни съединения и доказване на фармакологични свойства

- Извършен е анализ на метанолови екстракти от надземни и коренови части на *in vitro* култивирана *Artemisia alba* и надземни части на *in vitro* култивирани *Clinopodium vulgare*, *Hypericum tetrapterum*, *H. richeri* и ендемичният *H. rumeliacum* като е оценен техният капацитет за улавяне на азотен оксид радикал. Резултатите показват, че екстрактите от *H. rumeliacum*, *H. richeri* и *H. tetrapterum* имат забележително по-висока активност (съответно 0.18, 0.17 и 0.97 mg.mL^{-1}) в сравнение с *C. vulgare* и *A. alba* ($\text{SC}_{50} = 3.45, 2.93$ и 2.62 mg.mL^{-1} , съответно), а референтното съединение витамин С е с активност от 0.26 mg.mL^{-1} . Приносът от тези изследвания показва високия терапевтичен потенциал на екстрактите, получени от *in vitro* култивирани растения и е добра основа за по-задълбочени изследвания (труд 9).
- Адаптиран е спектрофотометричен методи с Elisa рийдър за определяне на антирадикалова активност в живите системи на високореактивни кислород- и азот-съдържащи частици, така и на синтетични съединения за определяне активността на аналози на полихидроксилирани *транс*-запречени 2-арилканелени киселини към $\text{OH}\bullet$ и $\text{O}_2\bullet^-$ (труд 11) и за определяне активността и изследване на механизма на на тиазоло- и изоксазоло-хидразинилиден-хроман-2,4-диони към $\text{O}_2\bullet^-$ и $\text{NO}\bullet$ (труд 12).

- Проведени са изследвания за определяне на химичния състав на пресен сок, получен от листата на сукулентното растение *xGraptopveria* (*Crassulaceae*) (труд 10), използвано в народната медицина за лечение на конюнктивит. Чрез GC/MS анализ са определени основните групи органични съединения: алкиламини, хидроксикарбоксилни киселини, алифатни и ароматни карбоксилни киселини, аминокиселини, алкохоли, ароматни и али-фатни въглеводороди. Предполага се, че *xGraptopveria* проявява активност срещу конюнктивит чрез синергичен ефект на различни химични съединения
- Изследван е алкохолен екстракт от *Potentilla reptans* (петопръстник) (труд 13) като е известно че, надземни части на растението се ползват за лечение на диария, хемороиди, при кървене на венците и мастит. Определена е антибактериална активност спрямо 3 щама на *Staphylococcus aureus*, като е установено, че най-активна е хексановата фракция с MIC 0.313 mg/ml срещу *S. aureus* ATCC 6538 P.
- При използване на газова хроматография и мас спектрален анализ са идентифицирани 44 компонента в масло от *Lavandula angustifolia*-лавандула (труд 17) като основните компоненти са линалоол (24.1%) и линалил ацетат (27.5%), които служат за оценка качеството на маслото. Значението на тези изследвания се базира на факта, че лавандуловото масло има многобройни фармакологични приложения на базата на седативна, антиоксидантна, противовъзпалителна, противотуморна и антимикробна активност.
- Систематизирана е информацията от данни в научната литература за тинтявите (*Gentianaceae*) като средство за контрол на болката (труд 15) и за лечение на рани (труд 16). В труд 18 са събрани данни за вторичните метаболити на видовете тинтяви от 5 секции, виреещи в българските планини. Установено е, че най-разпространените вторични метаболити в *Gentiana* (иридоиди, флавоноиди и ксантони) са непропорционално изследвани в секциите. Направените изводи могат да са полезни при намирането на съединения, отговорни за наблюдаваната на терен податливост на някои от видовете тинтяви към определени насекоми-нашественици. Приносът от тези изследвания е обогатяване на знанията при създаване методите за култивиране и микро-размножаване на изчезващи видове тинтяви необходим при разработването на нови лекарства на базата на екстракти от тинтява.

Постигнатите резултати убедително доказват компетентността и широкия изследователския опит на д-р Бътовска. Синтезирани са огромен брой сложни химични съединения производни на халкони, които са доказани със съвременни инструментални методи. Изследвани са техните биологични свойства и потенциални приложения. Част от получените резултати са в една модерна и актуална област като анализ на лечебни и медицински растения и продукти от тях. Доказателство за високото качество на научните изследвания е големият брой цитати намерили международното признание - над 380 представени за участие в конкурса и над 1400 за цялостната ѝ кариера.

Критични бележки и препоръки

Нямам по същество критични бележки, тъй като представените документи са достатъчно убедителни. Бих отбелязала, че не е представена информация за участие в национални проекти, каквото най вероятно съществува. Не е документирано и участие в национални и международни научни събития.

Лични впечатления за кандидата

Познавам лично д-р Бътовска и мнението ми е, че тя е един сериозен и амбициозен изследовател с творческо мислене при планиране и решаване на актуални научни предизвикателства. При общуването с колегите си тя проявява добронамереност, критичност и обективност.

Заключение

Анализът на представените документи, качеството на научните трудове и научните приноси определят д-р Даниела Бътовска като утвърден изследовател с последователност в търсене на нови решения на актуални научни проблеми. По своя обем и качество всички представени наукометрични показатели отговарят, но и значително надхвърлят 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 Правилника на ИИХ-БАН.

С увереност давам своята положителна оценка и препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват д-р Даниела Бътовска бъде избрана на академичната длъжност „професор“ в ИИХ-БАН по професионално направление 4.2. "Химически науки".

10.11.2023 г.

Рецензент

/ Иванка Стойнева/