

## РЕЦЕНЗИЯ

по конкурс за заемане на академичната длъжност „професор“ по професионално направление 4.2. Химически науки (Процеси и апарати в химичната и биохимичната технология) за нуждите на лаб. „Биохимично инженерство“ в Институт по инженерна химия (ИИХ) - БАН

Рецензент: Антоанета Борисова Трендафилова-Савкова, д-р, професор, Институт по органична химия с център по фитохимия – БАН

Със заповед РД №15-467/26.09.2023 г. на Директора на ИИХ-БАН съм определена за член на научното жури на конкурс за заемане на академичната длъжност „професор“ по професионално направление 4.2. Химически науки (Процеси и апарати в химичната и биохимичната технология) за нуждите на лаб. „Биохимично инженерство“ в Институт по инженерна химия (ИИХ) - БАН, обявен в ДВ бр. 67/04.08.2023 г. За участие в обявения конкурс е подала документи единствения кандидат д-р Даниела Илиева Бътовска, химик в ИИХ – БАН, които са в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и правилниците за неговото прилагане.

### 1. Кратки биографични данни на кандидата.

Д-р Даниела Бътовска завършва НПМГ „Акад. П. Чаталов“ – София през 1986 г., а през 1991 г. се дипломира като магистър по органична и аналитична химия в Химическия факултет (Факултет по химия и фармация) на СУ „Св. Кл. Охридски“ успешно защитавайки дипломна работа на тема „Тритерпени и стероли в *Rosmarinus officinalis* L.“. Започва работа като химик в катедра по клинична фармакология и терапия на МУ през декември 1991 г., а през март 1993 г. е назначена като химик в лаб. „Химия на природните съединения“ на ИОХЦФ – БАН. В периода 1997 - 2001 г. е докторант на самостоятелна подготовка в ИОХЦФ - БАН, където подготвя и успешно защитава дисертация на тема „Синтез и биологична активност на производни на стероли“ под ръководството на проф. Ценка Милкова. В периода 2000 – 2017 г. заема последователно длъжностите научен сътрудник II и I ст. и доцент в лаб. „Химия на природните съединения“ на ИОХЦФ – БАН. През 2002 г. д-р Даниела Бътовска спечелва двугодишна пост-докторска стипендия на Японското общество за насърчаване на науката (JSPS), която осъществява в Biotechnology Research Center, Toyama Prefectural University и Graduate School of Agriculture, Hokkaido University, Сапоро, Япония. В периода 2009 – 2010 г. д-р Даниела Бътовска работи и като хоноруван преподавател в ЮЗУ „Неофит Рилски“ – Благоевград, където води лекции и упражнения по Стероидна химия и Биоорганична химия. В периода 2017 – юли 2022 г. е

химик в РЛГ 2016 ООД – София като основната ѝ дейност е разработване на хранителни и козметични продукти. От 1 август 2023 г. е химик в лаб. „Биохимично инженерство“ в ИИХ – БАН.

## **2. Обща характеристика на научно-изследователската и научно-приложната дейност на кандидата**

Д-р Даниела Бътовска развива своята научно-изследователска дейност в следните направления:

- синтез на биологично активни халкони и изследване на връзките между химичната им структура и биологичната им активност - зелен синтез и синтез на халкони с антиоксидантна и/или антималярийна активност, или като инхибитори на свръхекспресията на гликопротеини, кодширана от гена MDR в туморни клетки;

- разработване и адаптиране на спектрофотометрични методи за определяне на антирадикалова активност в микроскала;

- фитохимични изследвания на лечебни растения като *Graptopveria*, *Potentilla reptans*, *Lavandula angustifolia*, и др. и анализ на техни продукти;

Научната тематика, по която работи д-р Даниела Бътовска е комплексна и интердисциплинарна. Това се вижда и от публикациите на д-р Бътовска, в които присъстват учени от различни области - химия, биология, биохимия, микробиология, медицина и др. Внушителният брой на забелязаните досега цитати в Scopus/WoS (1428) е ярко потвърждение на значимостта на получените резултати и за актуалността на тематиката, по която работи д-р Бътовска.

Д-р Бътовска е ръководител на два международни научни проекта финансирани от Фонда за научни изследвания – с Германия и Индия и е ръководител на един успешно защитил докторант от Индия.

През последните години д-р Бътовска натрупа ценен опит в областта на разработването на хранителни и козметични продукти на основата на природни продукти, преминавайки от чисто научната сфера в частния бизнес-сектор. Този опит, съчетан с досегашната научно-изследователската дейност определят д-р Бътовска като напълно подходящ кандидат на обявения конкурс за целите лаб. „Биохимично инженерство“ в ИИХ – БАН.

## **3. Оценка на представените материали.**

Резултатите от научно-изследователската дейност на д-р Даниела Бътовска са отразени в общо 60 научни публикации, от които 47 са рецензирани в световните бази данни Scopus/WoS, с Хирш-индекс 16. За участие в настоящия конкурс кандидатката е



представила **20** научни труда (различни от тези включени в конкурси за ОНС „доктор“ и доцент), 1 глава от книга и 1 патент, с които кандидатката изпълнява и надвишава минималните национални изисквания според правилника за Прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на БАН, както следва:

**По група показатели А - 50 т. (изискуеми 50 т.):** Дисертационен труд на тема „Синтез и биологична активност на производни на стероли“ (2001) за получаване на ОНС „доктор“ по научната специалност: 01.05.10 „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“ в ИОХЦФ – БАН.

**По група показатели В (хабилитационен труд) - 120 т. (изискуеми 100 т.):** Представени са общо 6 публикации (2-Q1, 2-Q2 и 2-Q3) в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестните бази данни Scopus/WoS.

**По група показатели Г – 274 т. (изискуеми 220 т.):** Представени са 14 публикации в издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни (1-Q1, 7-Q2, 3-Q3, 2-Q4 и 1 – без Q/SJR), както и 1 глава от книга. Д-р Д. Бътовска е също и съавтор на един патент (US 2019/0390408 A1, WO2020044343,05 Mar 2020).

**По група показатели Д – 776 т. (изискуеми 120 т.):** Впечатляващ е броят цитирания на научните публикации (383) на д-р Д. Бътовска, включени в конкурса за професор, които са достъпни в базите данни с научна информация Scopus/WoS.

**По група показатели Е – 160 т. (изискуеми 150 т.):** В тази група кандидатката е натрупала 160 точки като ръководител на български екип в международни научни проекти (100 т.), ръководител на успешно защитил докторант (50 т.) и привлечени средства от проекти (10 т.).

Общият брой точки от всички показатели е **1370**. Д-р Д. Бътовска значително надвишава допълнителните критерии за академично израстване съгласно Правилника на ИИХ-БАН по отношение на общ брой публикации (60 при минимум 40), брой публикации, представени в конкурса с импакт фактор/импакт ранг (19 при минимум 7), цитати (383 при минимум 50) и H-index (16 при минимум 8).

#### **4. Основни научни и научно-приложни приноси.**

Основните научни приноси на д-р Даниела Бътовска в областта на дизайна, синтеза, структурното определяне и биологичната активност на халкони са:

1. Обобщени са литературните данни за фармакологичната активност на природни и синтетични халкони (публ. № 1).

2. За първи път са синтезирани халкони по ензимен път чрез кондензация по Claisen-Schmidt между бензалдехид и ацетофенон, катализирана от липаза от свински панкреас и в присъствие на имидазол като промотор, както с ацилаза от *Aspergillus melleus*.

Установено е, че последната, както и рекомбинантната D-аминоацилаза (3.5.1.81) катализират също и реакцията между ацетофенон и *p*-нитробензалдеhid (публ. № 3).

3. Синтезирани и охарактеризирани са 16 халкона с хидроксиканелени мотиви на заместване и е установена зависимост между структурата и уловителната способност спрямо стабилния DPPH радикал (публ. № 2). Изследването на механизма на антиоксидантно действие на халконите показва, че те проявяват и прооксидантен ефект като част от образуваните от тях радикали реагират с молекулярен кислород до формиране на нестабилни 1,2-диоксетани (публ. № 7).

4. Синтезирани и структурно охарактеризирани са 24 халкона с различен модел на алкоксилиране в пръстен А. За 10 от синтезираните халкони е установено, че инхибират узряването на шизонти с  $IC_{50}$  в диапазона 0.10-0.55  $\mu\text{g/mL}$  за два щамa на *P. falciparum*, единият чувствителен, а другият резистентен към хлорохин (публ. № 4). Намерено е също, че 3,4,3',4',5'-пентаметоксихалкон ( $IC_{50}$  0.11 mg/ml) притежава 13 пъти по-висока активност от ликохалкон А и висок индекс на селективност. Установено е, че трите най-активни съединения предизвикват значително нарушение на всички паразитни мембрани, включително тези на ядрото, митохондриите и хранителната вакуола (публ. № 5). Проведеното *in vivo* фармакокинетично изследване в новозеландски бели зайчета показва сериозно ограничение на терапевтичната ефикасност на трите халкона спрямо тропическа малария поради ниската им бионаличност, което най-вероятно се дължи на насочването на халконите към други мишени, напр. към Р-гликопротеин (публ. № 6). Също така в *in vivo* модел за изследване на тропическата малария при човека е установено, че трите халкона модулират имунния отговор на заразените мишки и силно понижават нивата на интерлевкин 12 (публ. № 14). В друг *in vivo* модел на мишки с индуцирана церебрална малария се наблюдава чувствително намаление на процента паразитемия на 10-ия ден след инфекцията (публ. № 19). Получените резултати показват, че халконите с 3',4',5'-триметокси- и 2',5'-диметокси- модели на заместване в пръстен А са обещаващи антималярийни агенти, но е необходимо внимателно да се обмислят заместителите в пръстен В.

5. Въз основа на 3 предварително установени лидерни структури, са синтезирани 15 халкона и са оценени за обратимост върху мултимедикаментозна резистентност (MDR) в миши лимфомни клетки (публ. № 8). Установено е, че най-активните халкони са по-силни ревертанти от положителната контрола, верапамил. В модел на комбинирана химиотерапия е показано, че едно от най-активните съединения, 4-диметиламино-2',4'-диметоксихалкон, проявява адитивен ефект при взаимодействие с противораковото лекарство доксорубицин. Експерименталните резултати както и квантово-химичните



изчисления показват, че заместителите в *p*-позиция на двата пръстена трябва да имат хидрофобна природа.

6. Синтезирани са 12 халкона посредством алдолна кондензация по Клайзен-Шмит между заместени ацетофенони и ароматни алдехиди. Изследването на антибактериалната активност на тези халкони спрямо 3 вида бактерии – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Corynebacterium diphtheria* показва, че активността им зависи от присъствието на крайните метоксилни групи в структурата на халконите (публ. № 20).

В областта на фитохимичните изследвания могат да бъдат посочени следните важни научни приноси:

1. Разработени са адаптирани спектрофотометрични методи за определяне на антирадикалова активност спрямо налични в живите системи високореактивни кислород- и азот-съдържащи частици: супер оксид анион радикал ( $O_2^{\bullet-}$ ), хидроксилен радикал ( $OH^{\bullet}$ ), водороден пероксид ( $H_2O_2$ ) и азотен моно-оксид ( $NO^{\bullet}$ ) за определяне активността на метанолови екстракти от надземни и коренови части на *in vitro* култивирана *Artemisia alba* и от надземни части на *in vitro* култивирани *Clinopodium vulgare*, *Hypericum tetrapterum*, *H. richeri* и ендемичният *H. rumeliacum* към  $NO^{\bullet}$  (публ. № 9) и към синтетични съединения както аналози на полихидроксилирани *транс*-запречени 2-арилканелени киселини към  $OH^{\bullet}$  и  $O_2^{\bullet-}$  (публ. № 11) и на тиазоло- и изоксазоло-хидразинилиден-хроман-2,4-диони към  $O_2^{\bullet-}$  и  $NO^{\bullet}$  (публ. № 12).

2. Изследван е химичният състав на пресен сок, получен от листата на сукулентното растение *Xyris* (*Crassulaceae*) (публ. № 10) чрез GC/MS анализ. Идентифицирани са алкиламини, хидроксикарбоксилни киселини, алифатни и ароматни карбоксилни киселини, аминокиселини, алкохоли, ароматни и алифатни въглеводороди.

3. Изследвана е антибактериална активност спрямо 3 щама на *S. aureus* на водно алкохолен екстракт от *Potentilla reptans* (петопръстник) и на негови фракции. Установено е, че хексановата фракция притежава най-добра бактериостатична активност. (публ. № 13).

4. Чрез ГХ-МС анализ е изследван химичният състав на етерично масло от *Lavandula angustifolia* (лавандула) сорт Севтополис, отглеждана в земеделска плантация край гр. Поморие (публ. № 17). Идентифицирани са 44 компонента с основни съставки линалоол (24.1%) и линалил ацетат (27.5%), които служат за оценка качеството на маслото. Установено е, че по отношение на основните си компоненти българското лавандулово масло отговаря на стандартите, определени от ISO (2002) и от Европейската фармакопея (10-то издание, Съвет на Европа 2020).

5. Обобщени са публикуваните в научната литература данни за тинтявите (*Gentianaceae*) като средство за контрол на болката (публ. № 15) и за лечение на рани (публ.

№ 16), както и такива за вторичните метаболити на видовете тинтяви от 5 секции, виреещи в българските планини (публ. № 18), което да улесни намирането на съединения, отговорни за наблюдаваната на терен податливост на някои от видовете тинтяви към определени насекоми-нашественици.

Част от представите резултати имат и научно-приложен характер като тези свързани с антиоксидантната и антималярийна активност, които притежават висок потенциал за практическо приложение.

Представените материали показват, че д-р Даниела Бътовска задълбочено и отлично познава състоянието на изследванията в областта на синтеза и дизайна на нови халкони, на съвременните методи за тяхното охарактеризиране. Прави впечатление, че тя е усвоила специфичната микробиологична и биохимична терминология и умело анализира получените резултати, както в областта на органичния синтез, така и в областта на микробиологията и медицината. Считам, че д-р Бътовска със своите знания и опит има съществен принос в представените публикации, а формулираните приноси и получени резултати в голяма степен са нейно лично дело.

#### **5. Отражение на научните публикации на кандидата в българската и чуждестранната литература.**

Д-р Даниела Бътовска е предоставила списък с 383 цитирания на работите представени в конкурса. Прави впечатление внушителният брой на цитатите на публикация № 1 – 261, което е неоспоримо доказателство за актуалността на тематиката, по която работи д-р Бътовска.

#### **6. Критични бележки и препоръки.**

Нямам критични бележки по представените документи. Всички резултати са публикувани в рецензирани международни списания и са преминали критичната оценка на експерти в съответните области.

#### **7. Лични впечатления на рецензента за кандидата.**

Познавам д-р Даниела Бътовска лично и имам отлични впечатления за нейните професионални и колегиални качества. Нейната работоспособност, целеустременост и отдаденост на науката са забележителни.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Документите и материалите, представени от д-р Даниела Бътовска **отговарят на всички** изисквания на ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН. Представените материали напълно съответстват на специфичните изисквания на Правилника на ИИХ-БАН за приложение на ЗРАСРБ.

От представените хабилитационна справка и научни публикации могат ясно да бъдат забелязани, както оригиналните научни приноси, така и такива с научно-приложен характер, доказващи, че кандидатката е изграден учен с интердисциплинарна квалификация и опит. Всичко това ми дава основание да дам своята **положителна** оценка и да препоръчам на Научното жури да изготви доклад-предложение до Научния съвет на ИИХ-БАН за избор на д-р Даниела Бътовска на академичната длъжност „професор“ по професионално направление 4.2. Химически науки (Процеси и апарати в химичната и биохимичната технология) за нуждите на лаб. „Биохимично инженерство“ в Институт по инженерна химия (ИИХ) – БАН.

09.11.2023 г.

Рецензент:

(проф. д-р Антоанета Трендафилова)