

## РЕЦЕНЗИЯ

от д-р Антоанета Борисова Трендафилова, професор в Институт по органична химия с център по фитохимия, БАН

на материалите, представени за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност 'доцент' в Институт по органична химия с център по фитохимия (ИОХЦФ), БАН по област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност "Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества"

### 1. Общо представяне на получените материали

В конкурса за 'доцент', обявен в Държавен вестник, бр. 102 от 08.12.2023 г. и в интернет-страница на ИОХЦФ, БАН, като единствен кандидат участва д-р Цветелина Емилова Дончева, гл. асистент в Института по органична химия с център по фитохимия (ИОХЦФ), БАН. Представеният от д-р Цветелина Дончева комплект материали на хартиен носител е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ и отговаря на критериите на ИОХЦФ-БАН за заемане на академичната длъжност „доцент“. Приложена е справка за изпълнение на минималните изисквания, справка за научните приноси, списък и копия на научни трудове по конкурса (общо 19 бр., съответстващи на научната специалност на конкурса), както и автореферат за придобиване на ОНС „доктор“ и списъци с участието на кандидата в научни проекти, конференции и др. Представените материали са добре оформени и представят ясно досегашната научна дейност и постижения на кандидата.

### 2. Кратки биографични данни

Д-р Цветелина Дончева завършва магистърска програма по Органични и химични технологии (биотехнологии, синтез, изолиране и структурно охарактеризиране на органични съединения) през 1998 г. в Химикотехнологичен и металургичен университет (ХТМУ), София. През 1999 г. е назначена като химик в лаборатория „Химия на природните вещества“ в ИОХЦФ-БАН, а през 2005 г. е зачислена в свободна докторантура в същата лаборатория. Успешно е защитила дисертационен труд през 2010 г. за получаване на образователната и научна степен „доктор“ в ИОХЦФ-БАН. От 2010 г. досега заема академичната длъжност главен асистент в лаборатория „Химия на природните вещества“ в ИОХЦФ-БАН. Д-р Цветелина Дончева е участник в 14 научно-изследователски международни и национални проекти, а на 3 от тях е и ръководител. Резултатите от научните ѝ изследвания са обект на общо 29 публикации, от които 22 в реферирани научни издания, 1 глава от книга и 1 полезен модел, а забелязаните цитати са 200. Д-р Цветелина Дончева е ръководител на двама защитили дипломанти и консултант на един защитил докторант от чужбина (Монголия). Член е на Българското фитохимично дружество и рецензент на множество статии в научни списания.

### 3. Изпълнение на изискванията за заемане на академичната длъжност „доцент“

За участие в настоящия конкурс д-р Цветелина Дончева е представила справка за изпълнение на минималните изисквания за заемане на академичната длъжност „доцент“ в ИОХЦФ-БАН, както следва:

**По група А - 50 т. (изискуеми 50 т.):** Дисертационен труд на тема „Алкалоиден състав на видове от триб Datureae“ (2010) за получаване на ОНС „доктор“ в професионално направление: 4.2. Химически науки, научна специалност: 01.05.10. „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“ в ИОХЦФ – БАН.

**По показател 4 в група В - 100 т. (изискуеми 100 т.):** Представени са общо 6 публикации (2-Q2 и 4-Q3) в международни списания (*Biochemical Systematics and Ecology*, *Natural Product Communications*, *Journal of Asian Natural Products Research* и *Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci.*), публикувани в периода 2014-2019 г., в които д-р Дончева е първи или кореспондиращ автор.

**По показатели 7 и 8 в група Г – 234 т. (изискуеми 220 т.):** Представени са 12 публикации (2-Q1, 5-Q2, 3-Q3 и 2-Q4) в издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни (*PLoS ONE*, *Diversity*, *Natural Product Communications*, *Natural Product Research*, *Proc. Univers. Appl. Chem. Biotech.*, *North-Western Journal of Zoology*, *In Vitro Cell. Dev. Biol.*, *Arch. Micr.* и *Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci.*), както и 1 глава от книга, повечето от които публикувани през последните три години. Д-р Дончева е първи или кореспондиращ автор в 6 от тях.

**По показател 12 в група Д – 300 т. (изискуеми 70 т.):** Впечатляващ е броят цитирания на научните публикации (150) на д-р Цв. Дончева, включени в конкурса за доцент, които са достъпни в базата данни с научна информация Scopus.

В съответствие с изискванията на Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ за заемане на академичната длъжност „доцент“, h-индексът на кандидатката е 7 (изискуем  $\geq 5$ ) според информацията в научната база данни Scopus и след изключване на автоцитиранията.

Общият брой точки от всички показатели е **684**, с който д-р Цв. Дончева значително надвишава минималните изисквания за заемане на академичната длъжност „доцент“ (общ брой точки **440**) съгласно Правилника на ИОХЦФ-БАН.

#### **4. Оценка на научната и научно-приложна дейност на кандидата**

Алкалоидите са важен клас N-съдържащи природни съединения, характерни растенията от семейства Papaveraceae, Berberidaceae, Fumariaceae, Rutaceae, Ranunculaceae и др. с широк спектър от фармакологични действия като антималярийни (хинин), антиастматични (ефедрин), противоракови (хомохарингтонин), съдоразширяващи (винкамин), аналгетично (морфин), антихипергликемични (берберин) др. Много от тях намират приложение в традиционната или съвременната медицина или са отправна точка за откриване на лекарства. Някои алкалоиди притежават психотропни (псилоцин) и стимулиращи (кокаин, кофеин, никотин, теобромин) действия и също могат да бъдат токсични. С този клас важни вторични метаболити е свързана и научно-изследователската работа на гл. ас. д-р Цветелина Дончева. Тази интердисциплинарна научна област е актуална, модерна и обществено значима като се има предвид нарастващия в последните години интерес към природните вещества и тяхното използване като хранителни добавки и лечебни средства.

Основното направление в научните изследвания на гл. ас. д-р Цветелина Дончева е **изучаване на състава, структурата и биологичната активност на вторични**

**метаболити, изолирани от неизследвани до сега, редки и/или ендемични растителни видове и организми.** По-съществените научни приноси в това направление са:

- За първи път е изследван алкалоидния състав на *Leptopyrum fumarioides* [B2 и Г8], от който са изолирани и охарактеризирани 4 алкалоида от изохинолинов тип, а два от тях (лептопирин и лептофумарин) са новооткрити природни съединения. Новите съединения са димерни алкалоиди, съдържащи бензилтетрахидроизохинолинова част, свързана с 3,4-дихидроизохинолин (лептопирин) и апорфинова и бензилизохинолинова мономерна единици свързани с два етерни моста тип „глава-глава“ и „опашка-опашка“ (лептофумарин). За новите съединения е установена потенциална противовъзпалителна и имуномодулираща активност [B2].

- От суровата алкалоидна смес получена от балканския ендемит *Hypocistis ponticum* са изолирани и идентифицирани 6 алкалоида от изохинолинов тип (третични и четвъртични), от които два са установени за първи път във вида, а хипепонтин е новооткрито природно съединение. При изследване на антибактериалната и противогъбична активност е установено, че четвъртичната алкалоидната смес проявява по-добра активност от третичната алкалоидна смес. Всички индивидуални съединения притежават по-слаба антибактериална активност в сравнение с тази в смес, което вероятно се дължи на синергични взаимодействия между идентифицираните алкалоиди [Г5].

- От защитения и локален ендемичен вид *Papaver degenii* (Пирински мак) са изолирани 14 алкалоида от тетраhydroизохинолинов, бензилизохинолинов, протопинов, изопавинов, бензофенантридинов и морфинанов тип [B3], характерни за видовете от род *Papaver*. Този факт, както и фактът, че *P. degenii* е ледников реликтен вид, чието видообразуване е протекло в изключително тежки условия на околната среда, показват неговата относителна генетична стабилност.

- От *Pandanus amaryllifolius* Roxb. и *Pandanus tectorius* Parkinson с виенамски произход са изолирани и идентифицирани общо 9 алкалоида от панданов тип като три от тях са открити за първи път в *P. tectorius* [Г10]. При изследване на противовъзпалителната активност в *in vitro* условия са установени сходства и различия в активността на суровите алкалоидни смеси и алкалоидни фракции от двата вида, дължащи се на синергични и/или антагонистични взаимодействия между алкалоидите [Г10].

- От *Thalictrum minus* ssp. *majus*. (сем. Ranunculaceae) с български произход е изолиран димерният алкалоид таликарпин [Г6]. Установено е, че алкалоидът и неговата комбинация с TiO<sub>2</sub> наночастици проявяват изразена антиоксидантна активност при рН 8.5, която се губи и се трансформира в добре проявен прооксидантен ефект при рН 7.4. Освен това в резултат на синергични връзки между наночастиците и таликарпин се повишава антибактериалния им ефект. Този принос има и научно-приложен характер предвид използването на наночастиците като носители на лекарствени средства в диагностиката и лечението на различни заболявания [Г6].

- Обобщени са данните за структурата и биологичната активност на алкалоидите от различни растителни източници и възможностите за тяхното бъдещо приложение [Г2, Г12 и Г13].

Два от представените трудове на гл. ас. Цветелина Дончева са свързани с обекти, непродуциращи алкалоиди и с помощта на ГХ-МС е определен състава на две проби от *Gentiana cruciata* [Г9] и от кожни секрети от тритон (*Tr. ivanbureschi*) [Г11]. Установени са

9 пентациклични тритерпеноида от урсанов и олеанов тип в *G. cruciata*, от които 3-формил олеаноловата киселина е идентифицирана за първи път от природен източник, а 3-формил урсоловата киселина и метиловият естер на урсоловата киселина са нови за род *Gentiana* [Г9]. Кожните секрети от *Tr. ivanbureschi* съдържат главно стеролови съединения, представляващи биосинтетични предшественици на алкалоидите [Г11].

Другото важно направление в научните изследвания на гл. ас. д-р Цветелина Дончева е **сравнителния анализ на алкалоидния състав на растения, продуциращи алкалоиди и извеждане на таксономични и хемотипни зависимости**. В изследванията относно алкалоидния състав на растенията от род *Glaucium*, *Fumaria*, *Coridalis*, *Alkanna* и *Hypercoum* са идентифицирани 246 алкалоида, от които 86 са открити за първи път в съответните видове. По-съществените научни приноси в това направление са:

- Установено е, че в България се срещат три хемотипа на *Glaucium flavum*, съдържащи различни основни алкалоиди. Наблюдавано е сходство в алкалоидния профил на две популации с различно географско местоположение и е предположено, че образуването на хемотип зависи не само от географското местоположение и факторите на околната среда, но и от генетичните особености на вида.

- Сравнителният анализ на алкалоидните профили на *Glaucium corniculatum* от български и алжирски произход показва, че растенията с български произход продуцират бензофенатридинови алкалоиди, подобно на растенията, разпространени в други райони с умереноконтинентален климат и се различават от пробите от Алжир (тропичен климат), в които този тип алкалоиди не е установен. Предположено е, че географския регион оказва влияние върху биосинтеза на бензофенатридините и съответно използването на тези съединения като маркери за подпомагане идентифицирането на произхода на растителния материал [В4].

- На базата на получените резултати от ГХ-МС анализ на алкалоидния състав на четири вида от род *Fumaria* (*F. kralikii*, *F. rostellata*, *F. schleicherii* и *F. thuretii*), както и на *F. kralikii*, растящ при различни условия (местообитания, надморска височина) е предложено формирането на две нови хемотипни групи в род *Fumaria* – група, продуцираща най-голямо количество спиробензилизохинолини (>50% от алкалоидните смеси) (*F. kralikii*, *F. rostellata* и *F. thuretii*) и група, съдържаща най-голямо количество протопинови алкалоиди (>40% от алкалоидните смеси) и относително висок процент фталидеизохинолинови алкалоиди (11-19%) (*F. rostellata* и *F. schleicherii*) [В1].

- Изследвани са два вида от род *Corydalis* - *C. solida* и българският ендемит *C. slivenesis*, който е с неизяснен таксономичен статус и считан от някои автори за разновидност или подвид на *C. solida*. Идентифицирани са общо 21 алкалоида от изохинолинов тип и е установено, че *C. slivenesis* има по-сложен алкалоиден профил. Наблюдаваните различия в алкалоидния състав имат значение от хемотаксономична гледна точка и биха допринесли за изясняване таксономичният статус на видовете в рода [В5].

- Проучен е алкалоидния състав на балканските ендемити *Alkanna primuliflora*, *A. sibirnyi* и *A. graeca* с български произход, които са със силно ограничено разпространение. Чрез ГХ-МС анализ на суровите алкалоидни смеси са идентифицирани 8 пиролизидинови алкалоиди като триангуларин е основния алкалоид във всички изследвани растения и са установени разлики по отношение на някои минорни компоненти. Наблюдаваните

минимални разлики в алкалоидните профили на растенията от различни природни популации и в различни фази на развитие доказва, че околната среда и онтогенезата не влияят съществено върху биосинтеза на алкалоиди. Получените резултати имат и научно-приложен характер за познаването на ендемичните видове с ограничено разпространение у нас и биха улеснили възможностите за тяхното опазване [Г1].

- При сравнително изследване на алкалоиден състав на някои видове *Hypocotum* (*H. procumbens* L., *H. ponticum* Velen и *H. imberbe* Sm.) са идентифицирани 10 изохинолинови алкалоиди. Установено е, че *H. ponticum*, за който някои автори считат, че е синоним на *H. procumbens*, е добре отделен от останалите видове *H. procumbens* и *H. imberbe* поради наличието на голям брой четвъртични изохинолинови алкалоиди [Г4].

Два от представените трудове [Г3 и Г7] на гл. ас. Цветелина Дончева са свързани със сравнителни анализи на **алкалоидния състав на *in vitro* култивирани и *ex vitro* адаптирани ендемичното растение *Papaver degenii***. Установено е значително повишаване на алкалоидното съдържание (5 до 6 пъти) в *in vitro* култивираните и *ex vitro* адаптираните растения (надземни части и корени) в сравнение с диворастящите. Тази разлика може да бъде свързана с това, че култивирането на растения в лабораторни условия може да предизвика стрес и да доведе до повишени нива на произведените алкалоиди. От регенерираните растения са изолирани четири изохинолинови алкалоида като амурензин е основния алкалоид във всички анализирани достигащ 63,4% от суровата алкалоидна смес в *in vitro* културите и 88,1% в надземните части на *ex vitro* адаптираните растения. Установено е, че добавянето на елиситори в хранителната средата влияе положително върху съдържанието на алкалоиди, но не предизвиква значителни промени в състава. Получените резултати са с имат научно-приложен характер, позволяващ успешно прилагане на биотехнологични методи за опазване на редки и застрашени видове, а *ex vitro* адаптираните растения биха могли да бъдат използвани като източник на алкалоида амурензин с приложение при лечение на неврологични заболявания, като болестите на Паркинсон и Алцхаймер.

## **5. Оценка на личния принос на кандидата**

Приносът на кандидата в проведените изследвания е безспорен, тъй като в 12 от представените научни трудове гл. ас. д-р Цветелина Дончева е първи и/или кореспондиращ автор. Кандидатката в конкурса несъмнено е развила необходимата научна компетенция и умения за изолиране и идентифициране на алкалоиди от различен скелетен тип чрез използване на разнообразни хроматографски (колонна, тънкослойна и ГХ-МС) и спектрални (ЯМР и МС) методи, анализирани и обобщаване на получените резултати. Тази придобита компетенция е обособила и бъдещите насоки за развитие на кандидата, формулирани в Справката за научните приноси като продължение и разширяване на досегашната област на изследвания, а именно продължаване на изследванията върху лечебни, ендемични и неизследвани до сега растения, целящи откриване на нови биологично активни съединения (алкалоиди) и търсене на възможна връзка структура-биологична активност, изследвания, свързани с проследяване влиянието на различни екологични фактори върху съдържанието на алкалоиди в растенията и разработване на методи за получаване на биологично активни вещества от лечебни растения чрез използване на съвременни екстракционни техники.

## 6. Лични впечатления

Познавам лично гл. ас. д-р Цветелина Дончева и съм изградила отлични впечатления за професионалните и колегиалните ѝ качества. Тя е задълбочен и самокритичен изследовател с усет към актуалната проблематика в областта на фитохимията и достоен наследник на традициите на ИОХЦФ в областта на химията на алкалоидите.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Документите и материалите, представени от гл. ас. д-р Цветелина Дончева отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН и Правилник на ИОХЦФ-БАН. Кандидатът в конкурса е представил значителен брой научни трудове, публикувани след материалите, използвани при защитата на ОНС “доктор”. В работите на кандидата има оригинални научни и приложни приноси, които са получили международно признание като представителна част от тях са публикувани в списания и научни сборници, издадени от международни академични издателства. Научната квалификация на гл. ас. д-р Цветелина Дончева е несъмнена.

Постигнатите от гл. ас. д-р Цветелина Дончева резултати в научно-изследователската дейност, напълно съответстват на специфичните изисквания на Правилника на ИОХЦФ-БАН за приложение на ЗРАСРБ.

След запознаване с представените в конкурса материали и научни трудове, анализ на тяхната значимост и съдържащи се в тях научни и научно-приложни приноси, намирам за основателно да дам своята **положителна** оценка и да препоръчам на Научното жури да изготви доклад-предложение до Научния съвет на ИОХЦФ-БАН за избор на гл. ас. д-р Цветелина Дончева на академичната длъжност “доцент” в ИОХЦФ-БАН по професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност “Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества”.

26.03.2024 г.

Рецензент: .....

(Проф. д-р Антоанета Трендафилова)