

## РЕЦЕНЗИЯ

от д-р Петко Недялков Денев – професор в Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия (ИОХЦФ), Българска Академия на Науките (БАН)

на материалите, представени за участие в конкурс  
за заемане на академичната длъжност „професор“

### в ИОХЦФ-БАН

по област на висше образование: **4. „Природни науки, математика и информатика“**  
професионално направление: **4.2. „Химически науки“**  
научната специалност: **“Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества”**

#### 1. Общо представяне на получените материали

Със заповед № РД-19-15 от 30.01.2025г. на Директора на ИОХЦФ-БАН съм определен за член на научното жури по конкурс за заемане на академичната длъжност „професор“ в 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” за нуждите на лаборатория „Химия и биофизика на протеини и ензими“ (ХБПЕ) в ИОХЦФ-БАН. За участие в конкурса, обявен в Държавен вестник, бр. 104 от 10.12.2024 г. е подала документи единствено доц. д-р Людмила Георгиева Велкова от лаб. ХБПЕ в ИОХЦФ-БАН. На своето първо заседание научното жури единодушно реши, че кандидатурата на доц. Велкова отговаря на критериите на ИОХЦФ-БАН за заемане на академичната длъжност „професор“, а аз бях избран да изготвя рецензия на материалите, представени за конкурса.

Представеният от доц. д-р Велкова комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ-БАН за заемане на академичната длъжност „професор“ и включва: Научна автобиография; Справка (по образец) за изпълнение на минималните изисквания съгласно Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИОХЦФ-БАН; Дипломи за придобиване на образователната и научна степен „доктор“ и за присъждане на академичната длъжност „доцент“; Автореферат на дисертация за придобиване на образователната и научна степен „доктор“; Разширена хабилитационна справка за научните приноси на български и английски език; Пълен списък с научни публикации, патенти, полезни модели и колективни монографии; Списък и копия от публикациите, участващи в конкурса като еквивалентен брой статии за хабилитационен труд по група от показатели В; Списък и копия от публикациите, участващи в конкурса по група от показатели Г; Списък с полезни модели, придружен от доказателствен материал; Списък с участие в конференции, придружен с доказателствен

материал; Списък на цитатите; Списък с участие в изследователски и приложни проекти; Списък и доказателствен материал за получени грамоти и награди.

Доц. д-р Людмила Велкова е приложила списък с общо седемдесет и две научни публикации, десет патента и полезни модела, две колективни монографии и два университетски учебника, изготвени в съавторство за целия си професионален път. В настоящия конкурс участва с двадесет и осем публикации, от които шест публикации, участващи като еквивалентни на хабилитационен труд и двадесет и две, участващи по група от показатели Г (съгласно Приложение 1 от Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ). Всичките двадесет и осем научни труда са по тематиката на конкурса, обхващат периода 2020 г. - 2025 г. и съответно не са били представяни в други конкурси и процедури, в които е участвала кандидатката. В допълнение са представени и два полезни модела, които също не са представяни в други конкурси и процедури. Поради това, всички материали се приемат за рецензиране и се отчитат при крайната оценка.

## **2. Кратки биографични данни на кандидата**

Людмила Велкова придобива магистърска степен по специалност „Органична и аналитична химия“ от Факултет по химия и фармация на Софийски Университет „Св. Климент Охридски“ през 1988 г. В периода 2003 г. – 2009 г. работи като „химик“ в ИОХЦФ-БАН, а през 2012 г. придобива ОНС „доктор“ след защита на дисертационен труд в самостоятелна форма на обучение на тема: „Структура и функция на въглехидратните вериги на хемоцианин, изолиран от морски охлюв *Rapana venosa*”, изработен в ИОХЦФ-БАН. Тази докторската дисертация до голяма степен оформя и бъдещите научни интереси на д-р Велкова, насочени основно към охарактеризиране на структурата и биологичната активност на пептиди, протеини и гликопротеини, изолирани от слюзта и хемолимфата на гастроподи, и изследване на възможностите за тяхното приложение в практиката. През 2013 г. заема за кратко длъжността „асистент“, в ИОХЦФ-БАН, след което е избрана за „главен асистент“, а през 2019 г. и за „доцент“ в лаб. ХБПЕ към ИОХЦФ-БАН, длъжност която заема и до днес. В своя професионален път доц. Велкова демонстрира много активно участие в научни и научно-приложни проекти, включително и като ръководител. Научно-иновационна ѝ дейност е удостоена с редица престижни грамоти и награди като част от колектива на различни разработки, измежду които бих отличил наградата „Питагор“ за научен колектив с успешна експлоатация и комерсиализация на научните резултати, с ръководител проф. д-р П. Долашка, и редицата отличия от Националните изложения „Изобретения, технологии, иновации“. Учебно-образователна дейност на доц. Велкова включва ръководство на петима дипломанти, четирима студенти по линия на студентски практики, както и ръководството на специализанти. Ръководила е семинарни занятия по „Добра лабораторна и производствена практика в биоиндустриите“, магистърска програма "Биобизнес и биопредприемачество" към Биологически факултет на Софийски Университет, и е извеждала упражнения и лекции по магистърска програма "Качество и безопасност на храните" в същия факултет.

### 3. Обща характеристика на дейността на кандидата

#### Оценка на наукометричните показатели

**По показатели от група А** от Правилника за приложение на Закона за развитие на Академичния Състав в Република България (ЗРАСРБ), доц. Велкова е представила автореферат на дисертация за придобиване на образователната и научна степен “доктор”, по специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“ на тема „Структура и функция на въглехидратните вериги на хемоцианин, изолиран от морски охлюв *Rapana venosa*”. Това ѝ носи 50 т. по този показател.

**По показатели от група В:** Шест от публикациите по конкурса са представени от кандидатката като еквивалентни на хабилитационен труд. Те са на високо научно ниво, като пет от тях са в издания от Q1, а една в издание от Q2. Тематиката им е основно върху охарактеризирането и биологичната активност на съединения и екстракти от гастроподи. Като забележка по тези публикации трябва да се отбележи разминаването между посочените в справката импакт фактор (ИФ) за публикации В1, В3 и В4 с реалните ИФ на изданията от Journal Citation Reports™ (Web of Science). Тези грешки отдавам на недоглеждане от страна на кандидатката, тъй като за една от публикациите (В1) тя е посочила импакт фактор 4.717, който е значително по-нисък от реалния за тази година – 6.081. Общият ИФ на тези публикации е над 25, което е много добър атестат за тяхното качество. Тези публикации носят на кандидатката 145 т., с което се надвишава изискуемия минимум от 100 т. на ППЗРАСРБ и правилника на ИОХЦФ. Във всички тях доц. Велкова е посочена като един от кореспондиращите автори, с което е изпълнено и едно от специфичните изисквания от правилника на ИОХЦФ-БАН за заемане на длъжността „професор“.

**По показатели от група Г:** По тази група показатели са представени двадесет и две публикации, като всички те са с импакт фактор и/или импакт ранг. И тук по подобие на публикациите, еквивалентни на хабилитационен труд е налице разминаване между импакт факторите на изданията (за публикации Г1, Г2, Г8, Г13, Г16 и Г21), посочени в справката с реалните такива. Прави впечатление, че при значителен брой от тях са посочени ИФ на изданията за предходната година. Публикации Г4 и Г9 нямат импакт фактор за съответните години на публикуване, но са в същия квартал по импакт ранг (Scimago Journal Rank) и носят същия брой точки. Най-съществената грешка тук е свързана с публикация Г3, тъй-като за 2020 г. изданието *Lecture Notes in Computer Science* е в квартал Q3, а не в Q2 както е посочено в справката. Поради това точките, които носи тази публикация следва да бъдат редуцирани от 20 т. на 15 т. Така, като се прибавят и точките от двата регистрирани полезни модела, в които тя е съизобретател, доц. Велкова събира 446 т. което надвишава изискуемия минимум от 250 т. с над 78%. Високият брой публикации, за сравнително кратък срок от 5 години след заемане на академичната длъжност „доцент“, е показател за интензивната публикационна дейност на кандидатката и показва, че тя е активен изследовател.

**По показатели Д и Ж:** Справка в Scopus сочи 345 бр. цитирания с H-индекс 13 за цялостната научна кариера на доц. Велкова. Така по този показател се надвишават

минималните изисквания на ИОХЦФ-БАН за минимален Н-индекс 10. В конкурса тя кандидатства с 265 цитирания извън тези представени за присъждане на академична длъжност „доцент“ и ОНС „доктор“. Тези цитати са предимно от чуждестранни автори в чуждестранни издания на големи академични издателства и са получени основно в последните пет години. Така събраните 530 т. от цитирания надхвърлят над два пъти минималните законови изисквания и тези на ИОХЦФ-БАН.

**По показатели от група Е:** В тази група показатели доц. Велкова представя данни за ръководство и много активно участие в международни и национални научни проекти. Тя е ръководител на три проекта към ФНИ (два от които текущи), при изпълнението на които в ИОХЦФ са привлечени значителни финансови средства. В допълнение е участвала в седемнадесет национални и петнадесет международни проекти, финансирани от разнообразни финансиращи организации. Получените 602 т. по тази група показатели надвишават четирикратно минимума от 150 т. от правилника на ИОХЦФ-БАН и са още едно доказателство за интензитета на нейната научноизследователска дейност.

Така, обобщените точки на кандидатката по отделните групи показатели са както следва:

Показател	Минимални изисквания за ИОХЦФ-БАН	Точки на кандидата
А	50	50
Б	-	-
В	100	145
Г	250	446
Д	200	530
Е	150	602
Ж (Н-индекс)	$\geq 10$	13

Както е видно от тази обобщена информация, научната продукция на доц. Велкова не само покрива, но и значително надвишава минималните наукометрични изисквания, заложи в Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на ИОХЦФ-БАН за академичната длъжност „професор“, като по показатели от групи Д и Е събраните точки са неколккратно по-високи.

### **Оценка на приносите**

Всички научни трудове, представени от доц. Велкова отговарят на тематиката на конкурса. Основните научни приноси от тези научни трудове са свързани с разработване на нови подходи за изолиране и охарактеризиране на активни компоненти от слюзта и хемолимфата на гастроподи, изясняване на връзката между структура, функция и биологична активност, както и установяване на механизма на действие на активните компоненти. Като изключително интересни и актуални намирам изследванията на доц. Велкова, насочени към откриване на нови антимикробни пептиди, протеини и други биокомпоненти от гастроподи с антимикробна активност с оглед намаляване на

разпространението на антимикробната резистентност. Тези изследвания са до голяма степен пионерни, а групата в която работи тя е разпознаваема у нас и в чужбина с тази тематика. В резултат от изследванията в това направление са изолирани различни фракции от слюзта на градинския охлюв *C. Aspersum*, които са структурно охарактеризирани посредством маспектрометрични анализи. Разкрит е потенциала на пептидните фракции от слюзта на този охлюв като източник на нови антибактериални агенти и са предложени хипотези за връзката между структурата и антимикробната им активност. За първи път е доказан антибактериалния потенциал на 5 пептидни фракции, получени чрез ултрафилтрация на пречистен екстракт от слюзта на градинския охлюв *C. aspersum*, срещу редица Грам+ и Грам- бактерии [B1; B5; Г12]. Установено е, че фракция с молекулна маса (ММ) < 10 kDa проявява висока активност срещу *Escherichia coli* NBIMCC 8785 [B1; Г12], а фракцията с молекулна маса под 20 kDa демонстрира широк спектър от антибактериални свойства [B5, B1]. Идентифицирани са първичните структури на над 30 нови пептида с ММ под 3 kDa с богато разнообразие от амфипатични структури, като е показано, че това е от съществено значение за тяхната селективност и антибактериална активност [B1; B5; Г13]. На база на резултати от тези изследвания е регистриран полезен модел за състав, включващ пептидна фракция с ММ под 10 kDa и въглеродни наночастици, с антибактериално действие срещу *Pseudomonas aureofaciens* AP9, *Brevibacillus laterosporus* BT271 и *Escherichia coli* NBIMCC 878, с което тези изследвания са по-близо до внедряване в практиката. В друго изследване е установено, че богатото разнообразие на катионни, анионни и неутрални пептиди с ММ под 3 kDa в слюзта на *C. aspersum* е предпоставка за спонтанно взаимодействие между тях и образуването на олигомерни структури преди целевото взаимодействие с бактериалната мембрана [B4]. Предложена е хипотеза за спонтанното образуване на пептидни наноструктури (кълстери) в слюзта на *C. Aspersum*, която е доказана експериментално чрез UV-Vis спектроскопски и флуоресцентни изследвания и *in vitro* тестове на антибактериалната активност на два пептида: p1 (KVKDNQWRP) и p3 (LFGGHQGGGLVGGLWRK) и тяхната двукомпонентна смес.

За първи път е получена информация за антибактериалната активност на протеинова фракция с ММ > 20 kDa от слюзта на *C. aspersum* срещу редица аеробни бактериални патогени като *Bacillus cereus* 1085, *Propionibacterium acnes* 1897, *Salmonella enterica* 8691, *Enterococcus faecalis* 3915, *Enterococcus faecium* 8754 [B5], *Pseudomonas aureofaciens* и анаеробната бактерия *Clostridium perfringens* [B1] и е предоставена нова фундаментална информация за състава на протеините и гликопротеините в тази фракция. Доказано е, че антибактериалната активност на протеиновата фракция (в концентрации между 32 и 128 µg/mL) е сравнима с антибиотичната активност на ванкомицин, но при липса на цитотоксичност. Изследвана е също и антибактериалната активност на протеинова фракция, изолирана от хемолимфата на морския охлюв *Rapana venosa* и е установено, че фракцията с ММ 50-100 kDa проявява висока антибактериална активност срещу *E. coli* NBIMCC 8785 [Г19]. Изказана е хипотеза, че високата антибактериална активност на тази фракция се дължи на взаимодействието на три основни типа протеини, хомоложни на пероксидазоподобен протеин (открит при 93.088 kDa), аплицианин А и L-амино киселинна оксидаза (при 62.100 kDa) и функционални единици с ММ ~50 kDa на *R. venosa* хемоцианин, които демонстрират различни механизми на бактерицидно и/или бактериостатично действие [Г19]. За първи път е оценена противогъбичната активност на две фракции от гастроподи срещу гъбични щамове, резистентни към нистатин и амфотерицин. Резултатите показват значителен фунгициден ефект на двете изследвани

фракции срещу *Aspergillus niger* и *Penicillium griseofulvum*, което е много интересен резултат, предвид факта че ограничен брой природни молекули проявяват ефективни противогъбични свойства, в сравнение с тези с антибактериална активност [Г22].

В друга серия от изследвания е доказана противотуморната активност на различни изоформи и някои функционални единици на хемоциани от *H. lucorum* (НН), *H. aspersa* (НаН) и *R. venosa* (RvH), както и фракции от хемолимфата на *R. venosa* с ММ 10-50 kDa и 50-100 kDa и фракции от слюзта на *C. aspersum* с ММ над 20 kDa и с ММ над 50 kDa, срещу ракови клетъчни линии с разнообразен произход и различни генетични профили [Г2; В2; Г14; В3; Г18]. Установено е, че антипролиферативната активност на тестваните хемоцианини и фракции е свързана предимно с индукция на апоптотични и в по-малка степен на късни апоптотични или некротични промени в туморните клетки, а в някои случаи и с индукция на автофагия [Г2; В2; Г14; В3; Г18], което подчертава предимствата им за повлияване на резистентни неопластични процеси. Изказана е хипотеза, че установените антипролиферативни промени в туморните клетки след третиране с различни форми на хемоциани вероятно са свързани със специфичните олигозахаридни структури, разположени на повърхността на функционалните и структурните субединици на хемоцианините [Г2; Г14], а също така че антитуморната активност на фракциите от слюзта на *C. aspersum* и хемолимфата на *R. venosa*, вероятно се дължи на взаимодействие между протеини с различни функции, които предизвикат клетъчна смърт чрез различни механизми на действие [В3; Г18].

За първи път чрез протеомен анализ е изследван механизмът на антипролиферативно действие на функционална единица  $\beta$ c-НН-h на *H. lucorum* хемоцианин върху клетъчна линия Т-24 на човешки карцином на пикочния мехур [В2]. Идентифицирани са четиридесет протеина в изследваната туморна клетъчна линия, които променят експресията си след третиране с  $\beta$ c-НН-h [В2]. За първи път е предоставена информация за способността на стандартизиран екстракт от слюзта на охлюви *C. aspersum* да подобрява паметта и когнитивните способности при индуцирана от скополамин деменция от типа на Алцхаймер при плъхове [Г16]. Установено е, че екстрактът проявява умерени антиоксидантни свойства и модулира съдържанието на моноамини в мозъчните структури, свързани с паметта [Г16]. Показано е, че някои вторични метаболити и някои пептиди и протеини, свързани с антиоксидантните и антимикробни свойства на слюзта са отговорни за установения ефект. На базата на тези резултати е защитен полезен модел [Г(2)] за състав, включващ екстракт от слюзта на градински охлюв *H. aspersa* като основен компонент с благоприятно въздействие при деменция от Алцхаймеров тип. Установени са първичните структури на седемнадесет нови пептида във фракцията с ММ под 1 kDa от хемолимфата на градински охлюв *H. Lucorum*, която проявява антиоксидантна активност [Г4; Г9]. Установено е, че тази активност се обуславя главно от пептиди с ниска молекулна маса и специфични аминокиселинни последователности, включващи предимно Leu, Val, Phe, His, Pro, Lys и Tyr остатъци. Получените резултати потвърждават, че по-високия дял на хидрофобните аминокиселинни остатъци в сравнение с хидрофилните е ключов фактор за повишената способност за улавяне на хидроксилни радикали [Г4; Г9]. Разработена е методика за изолиране, пречистване и характеризиране на циклолипопептиди от безклетъчни супернатанти на *B. velezensis* R22 [Г21].

Откриването на нови, ефективни и селективни лекарствени молекули с естествен произход е важна и интересна научно-изследователска задача, което определя

актуалността на научните изследвания на доц. Велкова. Основните обекти в нейната изследователската работа (слузта и хемолимфата на различни коремоноги организми) са сложни, многокомпонентни смеси, включващи вещества с различни биохимични характеристики и свойства, и тяхното детайлно охарактеризиране е трудна и предизвикателна задача. Още по-ценното е, че тези изследвания не само демонстрират за пръв път нови активности на изследваните биокомпоненти, но също така хвърлят светлина върху потенциалния им механизъм на действие, което е предпоставка за потенциалното им приложение в противораковата терапия и намаляването на антимикробната резистентност. Значимостта на нейната научна продукция се засилва и от факта, че редица изследвания с нейно участие са защитени с полезни модели и патенти, а някои от тях вече са внедрени в практиката и са стигнали до потребителите под формата на козметични продукти и хранителни добавки.

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

Представените в конкурса научни приноси са резултат от интердисциплинарни изследвания на границата между биорганичната химия, молекулярната биология, биотехнологията и микробиологията, и всички научни публикации в конкурса са в съавторство. Фактът, че доц. Велкова е първи и/или кореспондиращ автор в десет от тях не оставят никакво съмнение в нейната съществена роля и личен принос за тяхното изработване и публикуване. Представената хабилизационна справка много добре очертава личния принос на доц. Велкова в тези мултидисциплинарни изследвания.

#### **5. Критични забележки и препоръки**

Документите по представения конкурс са оформени и подредени добре, което улеснява техния анализ и оценка. Хабилизационната справка е съдържателна и представя добре научните и приложни приноси на доц. Велкова. Единствената ми съществена забележка към представените материали е свързана с грешките в справките за наукометричните показатели на научните публикации на доц. Велкова, но тази забележка е по-скоро техническа и по-никакъв начин не засяга значимостта на резултатите и приносите в тези публикации.

#### **6. Лични впечатления**

Познавам доц. Велкова като колега от ИОХЦФ-БАН, както и от някои представяния на нейни научни и научно-приложни разработки в рамките на различни инициативи в Института, но до момента нямах цялостен поглед върху научната ѝ работа. Впечатлението ми е че тя е приветлив и отзивчив колега, а след подробно запознаване с нейната научна продукция мога да кажа също, че тя е сериозен и активен изследовател с афинитет към научно-приложни изследвания и разработки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Документите и материалите, представени от единствения кандидат в конкурса доц. д-р Людмила Велкова отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН и Правилника на ИОХЦФ-БАН. Тя е представила достатъчен брой научни трудове извън тези, използвани при процедурите за защитата на ОНС „доктор“ и придобиване на академична длъжност „доцент“. Всички научни трудове са на високо научно ниво и в тях се съдържат оригинални фундаментални научни приноси по изясняване структурата, свойствата, биологичната активност и механизма на действие на пептиди, протеини и гликопротеини, изолирани от слюзта и хемолимфата на различни видове гастроподи. Наред с това, тези изследвания имат практическа приложимост, а тяхната значимост се засилва от факта, че редица от тях са защитени с полезни модели и патенти, и вече са внедрени в практиката. От представените документи става ясно, че доц. Велкова е активен изследовател, постигнал значими и интересни резултати, които значително надхвърлят специфичните изисквания на Правилника на ИОХЦФ-БАН за заемане на академична длъжност „професор“.

Поради всичко това, след обстойно запознаване с представените в конкурса материали и научни трудове, анализ на тяхната значимост и съдържащи се в тях научни и приложни приноси, **с пълна убеденост давам своята положителна оценка** и препоръчвам на Научното жури да изготви доклад-предложение до Научния съвет на ИОХЦФ-БАН за избор на доц. д-р Людмила Георгиева Велкова на академичната длъжност „професор“ в ИОХЦФ-БАН по професионално направление 4.2. “Химически науки”, научна специалност “Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества” за нуждите на лаборатория ХБПЕ в ИОХЦФ-БАН.

22.04.2025 г.

Рецензент: .....

Проф. д-р Петко Денев