



ФАРМАЦЕВТИЧЕН ФАКУЛТЕТ
на МЕДИЦИНСКИЯ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

ул. Дунав 2, 1000 София

РЕЦЕНЗИЯ

върху научните трудове

по конкурса за **старши научен сътрудник II степен**

по специалността "Биоорганична химия и химия на природните и физиологично-активните вещества" (шифър 01.05.10)

за нуждите на лаборатория "Химия на природните вещества"

на Института по органична химия с Център по фитохимия при БАН (ИОХЦФ-БАН), обявен в Държавен вестник, бр. 18 от 28.2.2006 г.

Единствен кандидат в конкурса:

д-р **Веселин Савов Христов**,

специалист-химик в лаборатория "Химия на природните вещества"

на Института по органична химия с Център по фитохимия при БАН (ИОХЦФ-БАН)

Рецензент: проф. д-р **Иво Хр. Иванов**, д.х.н.,

Катедра по органична химия, Фармацевтичен факултет на Медицинския университет - София, ул. Дунав 2, 1000 София; **сл. тел. 9236-533**;

телефакс: 02-987-9874; дом. тел. 02-988-3858; преносим тел. 0898-232829;

ел. поща: ivanov43@gmail.com

1. Биографични сведения

Веселин Савов Христов е роден през 1945 г. в София. Завършва висше образование с много добър успех през 1973 г. във ВХТИ – София, инженер-химик по специалността "технология на горивата". Преди следването е работил известно време като локомотивен машинист. От 1974 г. е назначен за химик в ИОХЦФ-БАН, лаборатория по алкалоиди към секцията "Природни вещества". През 1992 г. успешно защитава дисертация за образователната и научна степен "доктор" на

тема "Алкалоиден състав и хемотаксономични корелации на видове от сем. Бобови (*Fabaceae*)" с научен ръководител ст. н. сътр. Хедвина Дучевска. Под научното ръководство на г-н Христов са разработени 5 дипломни работи и две специализации. Консултант е на двама докторанти.

2. Анализ на представените трудове

Според списъка на кандидата като научни трудове са представени 32 публикации в периодични научни списания и 3 авторски свидетелства – всичко 35 труда. Едно улеснение за рецензентите е, че трудовете от дисертацията са маркирани. Тъй като вече са получили съответната оценка по-рано, тези девет от публикациите (с номера 5, 6, 8-11, 13, 14 и 16) тук отпадат от рецензиране. Трудовете от 29 до 32 са под печат, а работи с номер 33 и 34 са изпратени, но няма приложени документи, че са окончателно приети за публикуване.

По сведения на автора 14 от работите са поместени в списания с импакт-фактор, а седем – в други международни списания. Между предпочетените от д-р Христов са такива реномирани списания като *Planta Medica*, *J. Natural Products*, *Z. Naturforschung*, *Natural Product Research*, *Chemical Physics* и др. Четири труда от списъка на публикациите са поместени в пълен текст в сборници от научни конгреси и конференции у нас и в чужбина. Три от участията в научни прояви са публикувани само като резюмета.

№ 15 частично дублира/допълва № 4 Thal.minus;

..... дотук =====

Според мен трудовете с номера В-24,26 и 38, отнасящи се само до медико-биологични изследвания, без химическа част, отпадат от разглеждане във връзка с настоящия конкурс, но имат значение като характеристика на свойствата на някои от изолираните природни съединения.

Освен това г-н Христов е приложил списък с участия в международни и национални научни прояви: 4 пленарни лекции, от които две на български симпозиуми и две на международни конференции в Полша, а също така и 37 участия с постери и доклади, от които 18 са представени в страната и 19 – зад граница. Кандидатът не е посочил кои от тези участия дублират отпечатани научни трудове, но при съпоставяне не е трудно да се установи, че почти всички доклади и постери по същество се повтарят с публикации. Същото се отнася и за приложените авторски свидетелства.

2. Дисертация за доктор (кандидат на науките)

Разработена е в Института по органична химия с Център по фитохимия на Българската академия на науките под ръководството на ст. н. сътр. Хедвина Дучевска и проф. Богдан Кузманов. Този труд (защитен през 1992 г.) е посветен на фитохимично изследване на алкалоидния състав и хемотаксономията на някои видове от семейство *Fabaceae* (Бобови). Изолирани са хинолизидинови алкалоиди от 19 вида на триб *Genisteae* и два вида на триб *Podalyrieae*, виреещи в Монголия. От познатите алкалоиди 30 са описани за първи път като нови за изследваните видове. С помощта на спектрални и химични методи са доказани структурите на два нови алкалоида от *Thermopsis mongolica*: 13-епи-хидроксиспартеин и дезокси-ангустифолин. Намерени са хемотаксономични корелации между алкалоиден състав и характерните морфологични белези на изследваните видове. Предлага се използване на подходяща растителна суровина (*Chamaecytisus absinthioides*) за добив на спартеин-сулфат. Разработен е метод за качествен и количествен анализ на алкалоиди от *Lupinus albus*. Изследваните проби не съдържат токсични хинолизидинови алкалоиди, но авторите не препоръчват да бъдат използвани като източник на протеини в храни.

4. Методи

В трудовете си авторът демонстрира владеене и целесъобразно прилагане на най-модерните методи за изследване в препаративната химия на природни вещества, което му позволява да реши успешно поставените научни и експериментални задачи. Широко са застъпени хроматографските методи за анализ, доказване, изолиране и пречистване на природните продукти или за контрол на синтетичните процеси. Наред с традиционните варианти на газова, тънкослойна и колонна хроматография са включени препаративна ВЕТХ и **течна вакуумна хроматография**. За установяване на структурата на изолираните съединения са използвани и компетентно интерпретирани данни от инфрачервената спектроскопия, както и спектроскопията на ЯМР с **нейните многобройни техники като DEPT, NOE и корелационни методи (COSY, NOESY, TOCSY, хетероядрена C-H корелация и др.)**. Освен класическата мас-спектрометрия с електронен удар и химична йонизация са използвани и **по-новите йонизационни техники, например електроспрей (ESI), FAB и др.** В работите се съдържат някои нововъведения и подобрения, особено в мас-спектрометрията на фенолните съединения. Някои конфигурации са изведени чрез тълкуване на спектри на кръгов дихроизъм (CD). От друга страна сложната препаративна експериментална работа е извършена прецизно, често при вариране на опитните условия с цел изясняване на реакци-

онни механизми, оптимизиране на добиви или подобряване качеството на продуктите.

5. Научни приноси извън дисертационния труд

Освен застъпените в дисертацията кандидатът е подложил на фитохимичен анализ представители и на други растителни видове.

В миналото род *Thalictrum* е бил изследван подробно още от проф. Н. Моллов и сътрудници. Д-р Христов изследва органи и популации от вида *Thalictrum minus*, за да събере допълнителни сведения за алкалоидния състав. Въз основа на спектрални и химични данни и с помощта на ВЕТХ са идентифицирани общо 11 алкалоида (трудове 3, 4, 15). Шест от тях са нови за *Thalictrum minus*, а намереният павинов алкалоид 4-хидрокси-ешолцидин е ново природно съединение (труд 15). Предложен е метод за разделяне на апорфинови, апорфин-бензилизохинолинови и кватернерни изохинолинови алкалоиди чрез ВЕТХ (труд 3). Подобрена е технология за добив на таликарпин и са предоставени проби за провеждане на фармакологични изследвания (авт. св. 1 и 2). Разработени са методи за количествено определяне на таликарпин, основани на УВ и мас-спектри, както и чрез ВЕТХ (трудове 1, 2, 3).

На скринингови изследвания са били подложени десет африкански и едно българско лечебно растение. Установено е, че лечебно действие може да се предполага от *Annonidium mannii*, *Nauclea pobeguini*, *Pentaclethra macrophylla*, *Piptadenia africana* и *Trichilia zenkeri* (труд 12). *Louranthus europaeus*, виреещ в България съдържа като биологичноактивни вещества най-вече флавоноиди и терпени (труд 21). От *Spondianthus preussii* е изолирана и спектрално охарактеризирана тритерпеновата бетулинова киселина и са синтезирани три нейни производни (труд 7).

Другото направление в трудовете на Христов, което е продължение на дисертацията, е по-нататъшното фитохимичното изследване на видове от сем. *Fabaceae*. В трудовете на кандидата е публикуван алкалоидния състав на всичко 27 от разпространените в страната 43 вида на триб *Genisteeae* и на четири неразпространени у нас видове от триб *Podalyrieae*. Изолирани и идентифицирани са 31 хинолизидинови и един дипиперидинов алкалоид, а други 8 са доказани чрез хроматографски и спектрални методи. Установен е алкалоидният състав на *Coronilla rectipilosus*, *Lembotropis nigrican*, *Chamaecytisus absinthioides*, *Ch. banaticus*, *Ch. rochellii* и *Thermopsis mongolica*. Нови сведения са събрани за алкалоидите на видовете *Lupinus graecus*, *Genista rumelica*, *G. sessilifolia*, *G. lydia*, *G. ovata*, *G. depressa*, *G. subcapitata*, *G. pilosa*, *G. carinalis*, *G. anatolica* и *Ammopiptanthus mongolicus*. Общият брой на неописани за съответните видове алкалоиди

е 65 (дисертация, трудове 19, 28). Като нови в природата са намерени и са установени структурите на алкалоидите 13-епихидрохиспартеин, дезоксиангустифолин и 4β-хидрокси-13α-ангелоилоксилупанин (дисертация, труд 19).

Намерени са хемотаксономични зависимости между алкалоиден състав и морфологичните белези на видове от род *Chamaecytisus*, от род *Genista*, и се предлага ново подреждане на родовете от триб *Genisteae* (дисертация и трудове 20, 25).

Труд 32 има по-теоретичен характер и е посветен на изследването на равновесните конформации на цитизин, N-метилцитизин, мултифлорин, 5,6-дидехидромултифлорин, анагирин, термопсин, 5,6-дидехидролупанин и афилин чрез теорията за функционала на плътността (DFT) и е потърсена корелация с експерименталните резултати. С изключение на цитизин, мултифлорин и афилин другите алкалоиди показват предпочетена конформация „стол“ на пръстена C. Експериментите се базират на ¹H и ¹³C ЯМР спектри.

Третата насока в трудовете на д-р Христов е фитохимичното изследване на видове от род *Senecio* (*Asteraceae*), за който е известно, че съдържа преди всичко пирилизидинови алкалоиди. В България той е представен с 18 вида и всички те са изследвани фитохимично от колектива с участие на Христов за установяване на алкалоидния им състав. Нови за съответните видове са общо 45 познати алкалоиди. На пет алкалоида структурите са само частично определени – диастереомери на булгарзенина и неморензина, както и хидроксиметил-неморензин (трудовете 17, 18, 22, 23, 24, 27, 31). Алкалоидите 9-ангелоилхастанецин¹, дезацетилдоронин и сенецивернин-N-оксид са ¹H и ¹³C ЯМР-спектрално охарактеризирани за първи път (трудовете 22, 31, 33). Изолирани са и са установени структурите на новите алкалоиди 7,9-диангелоилплатинецин, 8-еписарацин-N-оксид, 7-ангелоил-9-тиглоилплатинецин¹ и 6α-ангелоилплатинецин (трудовете 23, 27, 31). Установено е, че пирилизидинови алкалоиди с ненаситени нецинови бази притежават по-изразено инсектицидното действие (труд 17). След проучване на цитотоксичната и имуномодулиращата активност е установено, че пирилизидиновите алкалоиди 9-ангелоилплатинецин и смес сарацин-неосарацин са потенциални имуномодулатори (трудовете 23, 26, 31).

Фитохимичното проучване на видове от род *Senecio* е показало, че видовете от секциите *Doria* и *Crociseris* имат различен алкалоиден състав, докато видовете от секциите *Jacobaea* и *Senecio* се характеризират с почти постоянен алкалоиден състав. На тази основа е направен опит за оценка на еволюционния статус на изследваните видове и донякъде — опит за установяване на биогене-

¹ Angelic acid = (Z)-2-methyl-2-butenoic acid; Tiglic acid = (E)-2-methyl-2-butenoic acid.

зата на пиролизидиновите алкалоиди. Обособени изглеждат три основни групи: (1) група на видовете, съдържащи моно- и диестерифицирани алкалоиди от платинецинов и ретронецинов тип; (2) групата на 12-членните макроциклични пиролизидинови алкалоиди от ретронецинов тип и (3) самостоятелната група на *Senecio othonaeae*, в която се срещат само отонецинов тип алкалоиди. В резултат на това се препоръчва преподреждане на видовете от род *Senecio* по секции съгласно Flora Europea (труд 34).

През последните години са проведени и някои изследвания върху сложно построените стероидни алкалоиди от видове на род *Veratrum*, чиято фармакологична активност е добре позната (труд 29).

Извън алкалоидната тематика е авт. свид. No. 3, където е описан метод за получаване на един междинен продукт от синтеза на бета-блокера **атенолол** – използвани са достъпни суровини, добивът е добър и е намалено технологичното време.

6. Лично участие

Мисля, че прочитът на трудовете дава достатъчно основание да се приеме, че г-н Христов има съществени заслуги за успеха на трудоемките експерименти, за обобщаването на резултатите и оформянето им в публикации, разбира се без да омаловажавам ролята на неговите научни ръководители в началото на неговата кариера. Не мога да преценя степента на лично участие на автора в биологичните изпитания на веществата, както и в трудовете с по-тясно специализирани спектрални изследвания, където вероятно немалък принос имат и съответните съавтори-спектроскописти (проф. Ст. Спасов, Б. Михова, М. Симеонов и др.). **Разбира се дейността на г-н Христов се основава и на научно сътрудничество със задгранични университети и институти, най-вече в Швеция, особено когато се отнася до ползването на уникални и скъпи съвременни апарати.**

7. Характер на публикациите и цитирания

Научните публикации са в такива известни международни специализирани издания с добър импакт-фактор като *Planta Medica*, *J. Natural Products*, *Z. Naturforschung*, *Natural Product Research*, *Chemical Physics* и други. Относително малък е делът на българските списания, главно издания на БАН. Приемането на тези работи за печат в посочените авторитетни издания съответства на високата стойност на постигнатите научни резултати. Кандидатът е посочил в приложените материали справка за импакт-факторите на трудовете си. Сумарният импакт-фактор на публикациите възлиза на повече от **16**. Без съмнение публикациите са написани на високо научно-теоретично равнище, **на безупречен английски език,**

и обобщават експериментален материал, чиято доказателствена стойност не бих оспорвал. Широко са използвани съвременни методи за изолиране, пречистване, изследване и доказване на строежа на получените съединения. Авторът е приложил списък на общо 31 цитирания в специализираната литература, предимно от чуждестранни учени, а броят на цитираните публикации е 14 от всичко 35. Тези цитирания са признак, че г-н Христов работи в интересна и актуална научна област. Най-цитирани са труд № 4 (*J. Nat. Prod.* **1984**; 7 пъти) и № 7 (*Acta Pharm. Suecica* **1987**; 6 пъти), в които г-н Христов е съответно втори и трети автор. Първият от тези трудове е посветен на второстепенните алкалоиди от *Thalictrum minus*, а вторият — на тритерпеновата бетулинова киселина, изолирана от *Spondianthus preusii*, и нейната ниска токсичност.

8. Заключение

Представената ми за рецензиране научна продукция на единствения кандидат в конкурса е достатъчна както по обем, така и по богатство на експерименталния материал и по качество на извършената теоретична работа. Изведени са резултати и обобщения с висока научна стойност, на равнището на най-добрите постижения в химията на природните вещества. Не бива да се подценява и дейността на г-н Христов като преподавател и педагог. Убеден съм, че научната му продукция съответства по качествени, количествени и наукометрични показатели на изискванията на ЗНСЗ за научното звание, предмет на конкурса. Ето защо препоръчвам на почитаемите членове на Научния съвет при ИОХЦФ-БАН да изберат доктор **Веселин Савов Христов** за **старши научен сътрудник II степен**.

София, 23.09.2006 г.

Рецензент:

(И. Иванов)