



**ФАРМАЦЕВТИЧЕН ФАКУЛТЕТ**  
**на МЕДИЦИНСКИЯ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ**  
ул. Дунав 2, 1000 София

---

## РЕЦЕНЗИЯ

върху научните трудове  
по конкурса за **старши научен сътрудник I 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. 20 от 8.3.2005 г.

Единствен кандидат в конкурса:

старши научен сътрудник II степен **Иванка Николова Костова**,  
доктор на химическите науки

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; подвижен тел. 0898-232829;  
ел. поща: [ivanov43@gmail.com](mailto:ivanov43@gmail.com)

### 1. Биографични сведения

**Иванка Николова Костова** е родена през 1940 г. в с. Славейково, Варненско. Завършва висше образование през 1965 г. във ВХТИ – София, специалност "технология на органичния синтез". Осем години работи във фармацевтичната индустрия, след което заминава за Индия и разработва докторат при проф. Сешадри и проф. Рангасуами в Университета на гр. Делхи, в областта на фитохимията и финия органичен синтез. Получената в Индия научна степен "доктор по философия" след завръщането ѝ в България е приравнена към "кандидат на химическите науки". В периода 1978-1990 г. работи като химик и научен сътрудник в ИОХЦФ-БАН, секция "Природни вещества". След спечелен конкурс продължава изследователската си дейност като старши научен сътрудник II степен, а през 2003 г. успешно защитава дисертация за "доктор на химическите науки" на тема "Фенолни съединения в български растения от род *Fraxinus* и род *Amorpha*". През 1979-1988 г. е хоноруван преподавател по обща химия в Института за чуждест-

ранни студенти – София. Ст. н. сътр. Костова е изнесла 4 лекции на научни семинари в чужбина: в Италия, Чехословакия, Индия и Япония, както и две лекции на работни срещи на UNESCO в София през 1995 и 1996 г. Под нейно научно ръководство са разработени три дисертации за образователната и научна степен “доктор”, от които две – вече успешно защитени. Ръководител е и на 6 дипломни работи, 5 на студенти от Софийския университет “Св. Кл. Охридски” и една – на студент от алжирски университет.

## 2. Анализ на представените трудове

Според списъка на кандидатката като научни трудове са представени 2 глави в монографични серии, 4 обзорни статии, 62 публикации в периодични научни списания, 2 патента и 12 авторски свидетелства – всичко 82 труда. Щеше да е значително улеснение за рецензентите, ако трудовете бяха групирани според принадлежността им към двете дисертации. Тъй като вече са получили съответната оценка по-рано, публикациите от номер В-1 до В-4, включени в кандидатската дисертация, както и трудовете с номера А-1,2, Б-3 и В-5, 8-12, 14-23, 25, 27-33, 35, 36, 39-41, 44, 48, 49 и 56, включени в дисертацията за доктор на науките, тук отпадат от рецензиране. От същата дисертация са и двата патента (No. Г-1 и Г-2) за “биологичноактивен продукт” – екстракт от *Fraxinus ornus* и “антиалергично средство” на базата на природните кумарини ескулетин и ескулин.

Обзорът Б-4 върху сапонини от *Tribulus terrestris* не може да бъде рецензиран, тъй като не е бил приет за печат до изтичане срока на конкурса, при това не е приложен и съответният ръкопис.

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.

По-специален е случаят с труд No. В-34. Там се съобщава за изолиране от *Fraxinus oxycarpa* и доказване строежа на епоксикониферолов алкохол. В работата забелязах няколко химически грешки и неточности, но под същия номер В-34 е посочен *erratum* в същото списание (*Phytochemistry*) пет години по-късно (2000). Тъй като липсваше отпечатък в приложените трудове, аз издирих *erratum*-а и установих, че авторите се отказват от предложената структура (епоксикониферолов алкохол) като погрешно приписана на **пинорезинол**. По тези причини труд No. В-34 също следва да отпадне от рецензиране.

Освен това г-жа Костова е приложила 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. Кандидатката не е посочила 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)**

Разработен в Университета на гр. Делхи, този труд е посветен на фитохимично изследване на четири индийски растения (три вида *Cassia* и *Skimmia wallichii*). Изолирани са над 25 природни съединения от различни класове: три-терпени, флавоноиди, гликозиди и др. Синтетичната част на дисертацията се отнася до реакцията на Пехман и реакцията на Даф при използване на  $\beta$ -нафтол като изходно вещество. Установено е образуването на нови продукти и е доказан техният строеж въз основа на спектрални и химични методи.

## **3. Дисертация за доктор на науките**

Тази дисертация обхваща над 50 % от научната продукция на кандидатката, ето защо заслужава повече внимание. Основната тежест на дисертацията е задълбоченият фитохимичен анализ на разпространени в България растителни видове на рода *Fraxinus* и синтезът на химично модифицирани ротеноидни производни с биологична активност. От кори и листа на *Fraxinus ornus* (мъждрян), *Fraxinus pallisiae* и *Fraxinus oxycarpa* (полски ясен) са изолирани и доказани повече от 50 фенолни съединения, между които кумаринови производни, секоиридоидни гликозиди, фенилетаноиди, флавоноиди и два лигнана. Осем от тези съединения са намерени за първи път в природата и техният строеж и конфигурация са установени от дисертантката. По-подробно е изследван видът *Fraxinus ornus*, където са идентифицирани почти 40 съединения. Задълбочено фитохимично проучване на кори и листа от *Fraxinus pallisiae* е довело до идентифицирането на 29 природни съединения, на едно от които е рядко срещан фенилетаноиден гликозид, съдържащ секоиридоиден участък и естер на кафеената киселина. *Fraxinus oxycarpa* (кори и листа) също е бил подложен на фитохимичен анализ и измежду идентифицираните 29 вещества нови за вида са два флавоноида, 4 кумарина и 3 фенилетаноида. Важен резултат от изследванията в дисертацията е, че макроцикличните секоиридоиди са подходящи хемотаксономични маркери за различа-

ване на *Fraxinus ornus* от *Fraxinus oxycarpa* и *Fraxinus pallisiae*. Разработени са методи с практическо значение за синтез на 125 съединения със запазен или променен ротеноиден скелет (93 от тях — нови) от ротенон, аморфигенин, аморфигенин- $\beta$ -D-глюкозид и аморфин. Изходните вещества се добиват лесно от екстракт на семена от *Amorpha fruticosa*.

#### **4. Методи**

В трудовете си авторката демонстрира владеене и целесъобразно прилагане на най-модерните методи за изследване в препаративната химия на природни вещества, което ѝ 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). Разработен е метод за анализ на кумарини чрез ВЕТХ в кори на *Fraxinus ornus*. От друга страна сложната препаративна експериментална работа е извършена прецизно, често при вариране на опитните условия с цел изясняване на реакционни механизми, оптимизиране на добиви или подобряване качеството на продуктите.

#### **5. Научни приноси извън дисертационните трудове**

Освен застъпените в дисертациите растения кандидатката е подложила на фитохимичен анализ представители на редица други растителни видове.

От *Paeonia peregrina*, растящ в България, са изолирани три нови монотерпенови глюкозиди, а също и познати два монотерпенови глюкозиди, три фенолни киселини и три свободни захарида (трудовете В-43,46 и 47). В *Paeonia peregrina* и

*Paeonia tenuifolia* са намерени чрез GC-MS бензоена киселина и хидроксилирани бензоени киселини в значителни количества (B-57).

Изследвани са българските представители на сем. *Rutaceae* *Ruta graveolens*, *Haplophyllum suaveolens* и *Dictamnus albus* (B-51 до B-54, B-59,62). Изолирани са над 30 съединения от различни класове: кумарини, лигнани, хинолинови алкалоиди, бензофурани, флавоноиди – някои от тях като гликозиди. Седем от тези вещества са нови природни съединения. Чрез GC-MS са определени летливите компоненти в екстракти от *Ruta graveolens*, *Haplophyllum suaveolens*, *Dictamnus albus* и три вида *Zanthoxylum* (B-59).

Като продължение на кандидатската дисертация Костова и съавт. доказват три нови тетрациклични тритерпена в индийското растение *Skimmia wallichii*, наречени скимивалинин, скимивалин и скимивалихин, като коригира и една предишна структура. Тук малко ме смущава фактът, че растителният материал е събиран през 1974 г., а веществата са изолирани и охарактеризирани 20 години по-късно (B-42). Чрез специална мас-спектрална техника "linked scan" е изучена фрагментацията на циклопропаностероидите от това растение в зависимост от строежа на станичната верига (B-45).

От костариканското растение *Croton draco* са изолирани (B-50,61) три фенолни съединения, един алкалоид, два макроциклични пептида, три флавоноидни гликозиди и 4 катехина след подходяща обработка на латекса.

*Tribulus terrestris* е известен у нас като суровина за производството на нашумелия преди години препарат **трибестан**. Г-жа Костова е изолирала от него и идентифицирала 7 фуростанолови и спиростанолови сапонини, от които три са нови природни вещества.

В публикацията B-13, пълен текст в сборник от конференция в София през 1985 г., се описва странното образуване на 6a,12a-епоксиди на ротенон и аморфигенин под действието на ацетилхлорид или ацетилбромид. Авторите си обясняват това превръщане чрез междинно окисление и елиминиране на вода до съответното 6a,12a-дидехидропроизводно. Обаче липсва достатъчно приемливо обяснение, как така получената двойна връзка се епоксидира от ацетилхалогениди при дадените опитни условия. В следващи публикации, а също в дисертацията за доктор на науките и в справката за приносите, не намерих да се споменава нещо повече за тези епоксиди. Мисля, че липсват достатъчно химически и

спектрални доказателства за тяхното възникване. Не са описани и опити за независим синтез по друг път.

Освен тези изследвания, кандидатката – в сътрудничество със специалисти – е описала някои зависимости между биологично действие и строеж на кумарини и секоиридоиди (дисертация за доктор на науките); цитотоксична, антибактерийна, инсектицидна и др. активност на латекса от *Croton draco*; антимикробна и цитотоксична активност на екстракти от *Paeonia peregrina*, *Paeonia tenuifolia* и *Ruta graveolens* и т. н. Заслужават внимание и нейните научно-приложни разработки в рамките на договори със “Софарма”, както и някои внедрявания още от периода 1967-1972 г., когато е работила в БТР към ЦНИРД на ДСО “Фармахим”. Едва ли в рамките на една рецензия могат да се опишат подробно всички заслуги на г-жа Костова към химията на биологичноактивните съединения. Изброените дотук научни, педагогически и методологични постижения очертават ясно един богат и интензивен творчески път.

## **6. Лично участие**

Мисля, че прочитът на трудовете дава достатъчно основание да се приеме, че г-жа Костова има главна заслуга в ръководството и провеждането на трудовете и изискващи висока прецизност експерименти, за обобщаването на резултатите и оформянето им в публикации, разбира се без да омаловажавам ролята на такива именити учени – нейни съавтори, като проф. Илия Огнянов и проф. Н. Budzikiewicz. Не мога да преценя степента на лично участие на авторката в биологичните изпитания на веществата, както и в трудовете с по-тясно специализирани спектрални изследвания, където вероятно съществен принос имат и съответните съавтори-спектроскописти (Б. Михова, М. Симеонов, Б. Фоглер, Св. Симова и др.). Разбира се цялата научна дейност на г-жа Костова не би дала толкова обилни плодове, ако не се основаваше на интензивно научно сътрудничество с учени от задгранични университети и институти, най-вече в Германия, особено когато се отнася до използването 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 *Phytochemistry*, *Planta medica*, *Monatsh. Chem.*, *Die Pharmazie*, *Z. Naturforsch.*, *Org. Mass Spectrom.*, *Liebigs Ann. Chem.*, *Heterocycles* 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.

Кандидатката не е посочила в приложените материали справка за импакт-факторите на трудовете си. По мои пресмятания сумарният импакт-фактор само на публикациите, включени в дисертацията, възлиза на повече от **31**. Без съмнение публикациите са написани на високо научно-теоретично равнище, на безупречен английски език, и обобщават експериментален материал, чиято доказателствена стойност не може да се оспори. Широко са използвани най-съвременни методи за изолиране, пречистване, изследване и доказване на строежа на получените съединения. Авторката е приложила списък на общо 128 цитирания в специализираната литература, главно от чуждестранни учени, а броят на цитираните публикации е 56 от всичко 67. Най-цитирани са труд В-21 (*Biochem. Syst. Ecol.* **1989**; 12 пъти) и В-32 (*Food Chem.* **1994**; 16 пъти), в които г-жа Костова е трети автор. Първият от тези трудове е посветен на антифидантната активност на ротенон и негови производни срещу складови вредители, а вторият — на антиоксидантното действие на етанолов екстракт от *Fraxinus ornus*. Внушителният брой цитирания е още един признак, че г-жа Костова работи в интересна и актуална научна област.

## **8. Заключение**

Представената ми за рецензиране научна продукция на единствения кандидат в конкурса е внушителна 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 в световен мащаб. Не бива да се подценява и дейността на г-жа Костова като преподавател и педагог. Убеден съм, че научната ѝ продукция дори надхвърля по качествени, количествени и наукометрични показатели изискванията на ЗНСНЗ за научното звание, предмет на конкурса. Ето защо безусловно препоръчвам на почитаемите членове на Научния съвет при ИОХЦФ-БАН да изберат доктора на химическите науки, г-жа **Иванка Николова Костова**, за **старши научен сътрудник I степен**.

София, 22.8.2005 г.

**Рецензент:**

(И. Иванов)