

РЕЦЕНЗИЯ

от член-кор. дн Вася Стефанова Банкова, професор, ИОХЦФ - БАН

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

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“

В конкурса за длъжността „професор“, обявен в Държавен вестник, бр. 43 от 31.05.2019 г. и в интернет-страница на ИОХЦФ - БАН, като единствен кандидат участва доц. д-р Антоанета Борисова Трендафилова-Савкова от ИОХЦФ - БАН. Представеният от доц. Трендафилова-Савкова комплект материали е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ, и отговаря на критериите на ИОХЦФ-БАН за заемане на академичната длъжност „професор“. Кандидатката е приложила общо 33 научни публикации извън конкурсите за придобиване на научната и образователна степен „доктор“ и академичната длъжност „доцент“, всички те са по тематиката на настоящия конкурс. Разпределението на научните трудове по квартали е както следва: Q1 – 8, Q2 – 12, Q3 – 9, Q4 – 4.

Доц. Антоанета Трендафилова е родена през 1967 г. в Дупница. Висшето си образование завършва през 1991 г. в Химическия факултет на Софийския университет „Св. Кл. Охридски“ като магистър със специалност „Органична и аналитична химия“, след което постъпва на работа като специалист-химик в ИОХЦФ – БАН, в групата на доц. Елена Цанкова, секция/лаборатория Химия на природните вещества. През 1997 г. защитава докторска дисертация на тема „Сескитерпенови лактони в някои български лечебни растения от род Asteraceae“ под ръководството на доц. Цанкова. По това време кандидатката е научен сътрудник II ст., след защитата на дисертацията тя става последователно научен сътрудник II ст. и доцент, каквато е и в момента. Специализирала е в Университета в Сиена, Италия, което не е отразено в представената автобиография.

Доц. Трендафилова участва в конкурса с 33 научни труда, всички публикувани в списания, индексирани и реферирани в базите данни Web of Science и Scopus, включително авторитетни международни издания като *Phytochemistry*, *Phytochemistry Letters*, *Chemistry and Biodiversity*, *Journal of Ethnopharmacology* и др. В 13 труда кандидатката е първи автор, в 11 – втори, а на 15 е автор за кореспонденция. Представен е и списък с 63 доклада, изнесени на международни научни форуми, три от тях устни. По публикациите са забелязани общо 250 цитата извън конкурсите за придобиване на научната и образователна степен „доктор“ и академичната длъжност „доцент“ (2010-2019), като са цитирани 42 публикации, т. е. средната цитируемост е около 6 цитата на цитирна статия. Хирш индексът е 11.

В периода след спечелването на конкурса за доцент, кандидатката е участвала в 21 проекта, от които 4 международно финансирани, вкл. един по програма Хоризонт 2020, и е ръководител на два проекта, финансирани от фонд „Научни изследвания“ и два проекта по ЕБР. Успешното ръководство на изследователски проекти е потвърждение за способността на доц. Трендафилова да организира и ръководи научни изследвания.

Наред с изследователската работа доц. Трендафилова осъществява и учебно-педагогическа дейност – доколкото условията в БАН дават възможност. Тя е била консултант на една защитила докторантка от УХТ – Пловдив, ръководител на две дипломантки от ФХФ на СУ „Св. Кл. Охридски“ и една от ХТМУ – София, както и на две специализантки по проекти „Студентски практики“.

Основното направление в научните изследвания на доц. Трендафилова е фитохимичното проучване на лечебни растения и на неизучени ендемични видове, насочено към откриване на нови биологично активни вещества, разкриване на хемотаксономични зависимости, методи за извличане и контрол на количеството на биоактивни вторични растителни метаболити. Тази интердисциплинарна научна област е актуална, модерна и обществено значима, като се има предвид нарастващия в последните години интерес, включително и пазарен, към природните вещества като основа на лечебни препарати. Вниманието на кандидатката е насочено преди всичко към сескитерпенови

лактони и компоненти на етерични масла, както и към съпътстващите ги фенолни съединения, което до голяма степен е определено от тематиката на научната група, в която започва и протича научната ѝ кариера. Сескитерпеновите лактони притежават ценни фармакологични свойства, а химичното разнообразие на структурите им е предизвикателство за фитохимика. Съществена част от изследванията на кандидатката – 12 от публикациите - е посветена на семейство Asteraceae, много от чиито представители биосинтезират сескитерпени. Изследвани са както добре познати лечебни растения като *Artemisia alba* и видове *Inula* (работи 30, 56, 64, 66, 69,73), така и български и балкански ендемити - *Jurinea tzar-ferdinandii* (работа 75), *Centaurea davidovii* (работа 59), *Anthemis rumelica* (работа 35), и монголският ендемит *Asterothamnus centrali-asiaticus* (работа 53). В резултат е установена структурата на 21 новооткрити природни сескитерпеноидни съединения – алкохоли, киселини и лактони. Заслужава да се отбележи работа 57, описваща структурното определяне на 10 нови съединения в *Artemisia alba* с помощта на умело използване преди всичко на ЯМР техники. Тези резултати са принос към охарактеризирането на структурното многообразие на сескитерпеноидите. Подробното проучване както на сескитерпените, така и на фенолните съединения на *A. alba* (работа 74) допринася към познанията за вътревидовата изменчивост на този вид. Високо оценявам и охарактеризирането на новооткрития в монголския ендемит нефтенол хиновозид – първия цембранолиден гликозид в растителния свят (работа 53).

Пет от представените трудове на доц. Трендафилова са свързани с изследване на други слабо проучени растителни видове, както и на непроучени застрашени и ендемични растения. Този тип фитохимични изследвания имат сериозен потенциал за получаването на стойностни фундаментални и научно-приложни резултати, за откриване на нови биологично активни вещества с ценно лечебно действие и потенциални лекарствени кандидати. Проучени са фенолните компоненти на три вида *Alchemilla* (работи 36, 40 и 65), три вида *Heracleum* (девесил, работа 79), *Arum palaestinum* от Йордания (работа 68), като химичният анализ е съчетан с тестове за биологична активност. Установено е

радикалуулавящо (р. 36), антитуморно и антивирусно действие (р.68), инхибиране на ацетилхолинестераза (р. 79) на изследваните растения.

Друга съществена група публикации се отнася до анализи на етерични масла с газова хроматография и газова хроматография-масспектрометрия. Установени са етерично-маслените профили на ароматични и лечебни растения и *in vitro* отгледани растения – 9 вида от семействата Asteraceae (работи 44, 52, 67, 76), Lamiaceae (работи 48, 50, 49, 80) и Apiaceae (работи 42 и 51). Идентифицирани са над 200 индивидуални компонента, установени са хемотаксономични зависимости и корелации между химичен състав и екологични условия, оценено е влиянието на растежни регулатори върху натрупването на определени компоненти в *in vitro* отгледани растения. Тук бих искала да подчертая приносите към химичното профилиране на популярния и стопански значим мурсалски чай *Sideritis scardica* - установена е значителна вариабилност в химичния състав и зависимост между етерично-масления профил и екологичните условия както при диворастящ, така и при култивиран *S. scardica* (работи 48 и 50). Задълбочените познания на кандидатката върху този вид са позволили и написването на обзорна статия за него, публикувана в авторитетното списание *Journal of Ethnopharmacology* (работа 55) и получила от 2014 г досега 30 цитата.

Важен аспект на съвременната фитохимия е създаването на надеждни, точни и възпроизводими методи за определяне съдържанието на биологичноактивни вторични метаболити в растителен материал и адекватното им прилагане с цел да се осъществява качествен контрол на екстракти, да се проучва влиянието на фактори на околната среда, да се оценява ефективността на екстракция и култивиране, да се търсят връзки състав-фармакологично действие и хемотаксономични връзки. Осем от представените публикации на доц. Трендафилова са посветени на количествено определяне на биологично активни вещества в лечебни растения - сескитерпенови лактони в *Arnica montana* (работа 62), феноли, флавоноиди и един сескитерпенов лактон в *Centaurea davidovii* (работа 59), тотални феноли и флавоноиди в *Artemisia alba* (работа 72), *Inula britannica* (работа 64) и *I. oculus-christi* (работа 66), тотални феноли и танини в 3 вида от род *Alchemilla* (работи 47 и 54). Методите за количествен анализ са

подбрани подходящо според природата на анализираните съединения – газова хроматография, високоефективна течна хроматография, спектрофотометрия. Висока оценка заслужава разработеният метод за количествено определяне на фуранокумарини в 4 вида *Heracleum* с използване на ЯМР спектроскопия (работа 79). Тази група приноси имат ясно изразен научно-приложен характер.

Заслужава да се отбележи и още един принос с научно-приложен характер - работа 30, описваща прилагането и оптимизирането на иновативна ултразвукова екстракция за извличане на биоактивни сескитерпенови лактони от *Inula helenium*, която е предизвикала интереса на много чуждестранни автори и е получила 29 цитата.

Научните приноси на доц. Трендафилова могат да се характеризират като новост за науката - доказване с нови средства на съществени нови страни на вече съществуващи научни области, и обогатяване на съществуващите знания. Международното и национално признание на качествата на кандидатката се потвърждава от броя на независимите цитирания (над 250), както и от факта, че е ръководител на два международни проекта по ЕБР – с Турция и със Сърбия, и на два проекта финансирани от фонд Научни изследвания.

Познавам лично доц. Антоанета Трендафилова и имах възможност да проследя възходящото ѝ развитие от млад любознателен химик до високо квалифициран, изобретателен, задълбочен и самокритичен изследовател с усет към актуалната проблематика в областта на фитохимията и достоен наследник на традициите на ИОХЦФ в терпеноидната химия и химията на етеричните масла. Ето защо съм убедена, че резултатите и приносите в представените материали са основно лично нейни.

Нямам забележки по същество към представените от доц. Трендафилова научни публикации. Що се отнася до материалите по конкурса, трябва да отбележа едно несъответствие – на представената титулна страница на дипломната работа на Виктория Генова като научен ръководител е отбелязана доц. Милка Тодорова, а не доц. Трендафилова.

В справката за научните приноси кандидатката е представила перспективите за своята изследователска работа в близките 5 години, като смята

да развива проучванията си в насоките, в които е работила успешно досега с включването на нови обекти и иновативни подходи за извличане и структурно охарактеризиране на биоактивни вторични метаболити от лечебни и ароматични растения. Тези перспективи са тясно обвързани с проектите, в които участва ИОХЦФ по линия на програмата Хоризонт 2020 и Центъра за компетентност, финансиран от Оперативната програма Наука и образование за интелигентен растеж, в които доц. Трендафилова е важен участник.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представените от доц. Трендафилова научни трудове съдържат значими и оригинални научни и научно-приложни приноси в областта на фитохимията, които отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на ИОХЦФ – БАН. Обемът и несъмненото високо качество на научните приноси, отразени в представените материали, както и цялостната дейност на кандидатката като международно утвърден учен в областта на терпеноидната химия и химията на етеричните масла, ми дават основание с дълбоко убеждение да дам своята положителна оценка и да препоръчам на почитаемото Научното жури да изготви доклад-предложение до научния съвет на ИОХЦФ-БАН за избор на доц. д-р Антоанета Трендафилова-Савкова на академичната длъжност „професор“ по професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“.

София, август 2019 г.

Рецензент: _____

Вася Банкова

PEER REVIEW

By Prof. Vassya Stefanova Bankova, DSci, Corresponding Member of the Bulgarian Academy of Sciences, Institute of Organic Chemistry with Centre of Phytochemistry (IOCCP), Bulgarian Academy of Sciences

of the documents submitted for participation in the competition for the occupation of the academic position 'Professor'

at the Institute of Organic Chemistry with Centre of Phytochemistry, BAS in the Field of higher education 4.0. "Natural Sciences", Professional Field 4.2. "Chemical Sciences", scientific specialty „*Bioorganic Chemistry, Chemistry of Natural and Physiologically Active Substances*”

In the competition for the position of "Professor", announced in the State Newspaper, issue 43 of 31.05.2019 and on the web site of IOCCP - BAS, Assoc. Prof. Dr. Antoaneta Borisova Trendafilova-Savkova from IOCCP - BAS participates as the only candidate. The set of documents presented by Dr. Trendafilova-Savkova is in accordance with the Regulations for the Development of the Academic Staff of IOCCP, and meets the criteria of IOCCP-BAS for the academic position of "Professor". The candidate has submitted a total of 33 scientific publications not included in her PhD thesis and in the competition for the academic degree "Associated Professor", all of them related to the current competition. The distribution of scientific works by quartile is as follows: Q1 - 8, Q2 - 12, Q3 - 9, Q4 - 4.

Prof. Antoaneta Trendafilova was born in 1967 in Dupnitsa. She graduated in 1991 at the Faculty of Chemistry, Sofia University St. Kl. Ohridski "as a MSc with a specialty "Organic and Analytical Chemistry", after which she started work as a specialist chemist at IOCCP - BAS, with the research group of Assoc. Prof. Elena Tsankova, Department / Laboratory Chemistry of Natural Products. In 1997 she defended her PhD thesis on the topic "Sesquiterpene lactones in some Bulgarian medicinal plants of the genus Asteraceae" under the supervision of Assoc. Prof. Tsankova. At that time, the candidate was an Assistant Professor grade II, after defending her dissertation she was promoted to Assistant Professor grade I, and

Associate Professor. She specialized at the University of Siena, Italy, which is not reflected in the submitted CV.

Assoc. Prof. Trendafilova has presented for participation in the competition 33 scientific papers, all published in journals, indexed and referenced in the Web of Science and Scopus databases, including respected international journals such as *Phytochemistry*, *Phytochemistry Letters*, *Chemistry and Biodiversity*, *Journal of Ethnopharmacology*, etc. In 13 papers the candidate is the first author, in 11 - the second, and in 15 papers she is the author for correspondence. A list of 63 papers presented at international scientific forums was presented, three of which were oral. A total of 250 citations were noted (2010-2019), not included in her PhD thesis and the competitions for the academic degree of Associate Professor, with 42 publications cited, i.e. the average is about 6 citations per cited publication. The Hirsch index is 11 (Scopus).

In the period after becoming an Associate Professor, the candidate has participated in 21 projects, of which 4 are internationally funded, incl. one under Horizon 2020, and is the coordinator of two projects funded by the National Science Fund and two more bilateral projects supported by BAS. The successful leadership of research projects is a confirmation of the ability of Assoc. Prof. Trendafilova to organize and lead scientific research.

Along with the research work, Assoc. Prof. Trendafilova also carries out educational and pedagogical activity - insofar as the conditions at the BAS allow. She was a consultant to a PhD student with the University of Food Technologies - Plovdiv, supervisor of the MSc theses of two graduate students with the Faculty of Chemistry and Pharmacy, Sofia University "St. Kl. Ohridski", and one with the University of Chemical Technology and Metallurgy - Sofia, as well as two student trainees in Student Practice projects.

The main topic in the research work of Assoc. Prof. Trendafilova is the phytochemical study of medicinal plants and unexplored endemic species, aimed at discovering new biologically active substances, revealing chemotaxonomic correlations, developing methods for extraction and control of the amount of bioactive secondary plant metabolites. This interdisciplinary scientific field is up-to-date, modern and socially relevant, given the increasing interest in recent years, including commercial one, for natural substances as a basis for medicinal preparations. The candidate's attention is focused primarily on sesquiterpene lactones and components

of essential oils, as well as on the accompanying phenolic compounds, which is largely determined by the topics of the scientific group in which her scientific career has begun and developed.

Sesquiterpene lactones have valuable pharmacological properties, and the chemical diversity of their structures is a challenge for phytochemists. An essential part of the candidate's research - 12 publications - is devoted to the Asteraceae family, many of whose representatives biosynthesize sesquiterpenes. Well-known medicinal plants have been studied, such as *Artemisia alba* and *Inula* species (publications 30, 56, 64, 66, 69,73), Bulgarian and Balkan endemics - *Jurinea tzarferdinandii* (publication 75), *Centaurea davidovii* (publication 59), *Anthemis rumelica* (publication 35), and the Mongolian endemic *Asterothamnus centrali-asiaticus* (publication 53). As a result, the structures of 21 newly discovered natural sesquiterpenoid compounds - alcohols, acids and lactones - were established. It is worth noting publication 57, it describes the structure elucidation of 10 new compounds in *Artemisia alba* by the skillful application of NMR techniques. These results contribute to characterizing the structural diversity of sesquiterpenoids. A detailed study of both sesquiterpenes and phenolic compounds of *A. alba* (publication 74) contributes to the knowledge of intraspecific variability of this species. I also highly appreciate the characterization of the newly discovered naphthenol quinovozide in the Mongolian endemic, the first cembranolid glycoside in the plant world (publication 53).

Five of the presented by Assoc. Prof. Trendafilova publications are dedicated to the study of other poorly studied plant species, as well as unexplored endangered and endemic plants. This type of phytochemical research has a great potential for obtaining valuable fundamental and applied scientific results, for the discovery of new biologically active substances with important therapeutic effect and potential drug candidates. The phenolic components of three species of *Alchemilla* (publications 36, 40 and 65), three species of *Heracleum* (publication 79), and *Arum palaestinum* from Jordan (publication 68) were studied, and the chemical analysis was combined with bioactivity tests. Radical scavenging (publication 36), antitumor and antiviral activity (publication 68), acetylcholinesterase inhibition (publication 79) have been found.

Another significant group of publications relates to the analysis of essential oils by gas chromatography and gas chromatography-mass spectrometry. Essential oil profiles of aromatic and medicinal plants and *in vitro* grown plants - 9 species of the

Asteraceae (publications 44, 52, 67, 76), Lamiaceae (publications 48, 50, 49, 80) and Apiaceae families (publications 42 and 51). Over 200 individual components have been identified, chemotaxonomic dependencies and correlations between chemical composition and environmental conditions have been identified, and the impact of growth regulators on the accumulation of certain components in *in vitro* grown plants has been evaluated. I would like to emphasize here the contributions to the chemical profiling of the popular Mountain Tea *Sideritis scardica* - significant variability in chemical composition and correlation between the essential oil profile and environmental conditions were found for both wild and cultivated *S. scardica* (publications 48 and 50). The candidate's in-depth knowledge of this species has also allowed her to co-author a review article, published in the respected *Journal of Ethnopharmacology* (publication 55), which has received 30 citations since 2014.

An important aspect of modern phytochemistry is the development of reliable, accurate and reproducible methods for determining the content of bioactive secondary metabolites in plant material and their adequate application for the purposes of quality control of extracts, for studying the influence of environmental factors, for assessment of the effectiveness of extraction and cultivation, for revealing composition-activity relationships and chemotaxonomic correlations. Eight of the publications presented by Dr. Trendafilova are dedicated to the quantification of biologically active substances in medicinal plants - sesquiterpene lactones in *Arnica montana* (publication 62), phenolics, flavonoids and one sesquiterpene lactone in *Centaurea davidovii* (work 59), total phenolics and flavonoids in *Artemisia alba* (publication 72), *Inula britannica* (publication 64) and *I. oculus-christi* (publication 66), total phenolics and tannins in 3 species of the genus *Alchemilla* (publications 47 and 54). The methods of quantitative analysis are appropriately selected according to the nature of the compounds analyzed - gas chromatography, high performance liquid chromatography, spectrophotometry. The method developed for the quantification of furanocoumarins in 4 *Heracleum* species using NMR spectroscopy is worthy of appreciation (publication 79). This group of contributions has the potential for practical application.

Another scientific contribution is worth noting – publication 30, describing the application and optimization of innovative ultrasound-assisted extraction of bioactive sesquiterpene lactones from *Inula helenium*, which aroused the interest of many foreign authors and received 29 citations.

The scientific contributions of Assoc. Prof. Trendafilova can be characterized as a novelty for science - proving with new means of significant new sides of already existing scientific fields, and enriching the existing knowledge. The international and national recognition of the applicant's qualities is confirmed by the number of independent citations (over 250), as well as the fact that she is the coordinator of two bilateral international projects supported by BAS - with Turkey and Serbia, and of two projects funded by the National Science Fund.

I personally know Assoc. Prof. Antoaneta Trendafilova and was able to follow her progress from a young inquisitive chemist to a highly skilled, inventive, thorough and self-critical researcher with a sense of the current issues in phytochemistry and a worthy heir to the traditions of the Institute of Organic Chemistry with Centre of Phytochemistry in terpenoid chemistry and essential oils. Therefore, I am convinced that the results and contributions to the research presented are largely her own.

I have no substantial critical remarks on the scientific publications presented by Assoc. Prof. Trendafilova. As for the submitted documents on the competition, I have to note one discrepancy: on the presented cover page of Victoria Genova's MSc Thesis as scientific supervisor was noted Assoc. Prof. Milka Todorova, not Assoc. Prof. Trendafilova.

In the Report for Scientific Contributions, the candidate presented the prospects for her research work in the next 5 years, as she intends to develop her research in the directions in which she has successfully worked so far with the inclusion of new aspects and innovative approaches for the extraction and structural characterization of bioactive secondary metabolites from medicinal and aromatic plants. These perspectives are closely related to the projects in which IOCCP participates under the Horizon 2020 program and the Center of Competence, funded by the Operational Program Science and Education for Intelligent Growth, in which Assoc. Prof. Trendafilova is an important participant.

CONCLUSION

The published research papers presented by Assoc. Prof. Trendafilova contain significant and original scientific and applied contributions in the field of phytochemistry, which meet all the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations for the implementation of this Law and the corresponding Regulations of IOCCP - BAS. The

volume and undoubtedly high quality of the scientific contributions reflected in the materials presented, as well as the overall activity of the candidate as an internationally recognized scientist in the field of terpenoid chemistry and essential oil chemistry, give me a deep conviction to give my positive opinion and to recommend to the Honorable Scientific Jury to prepare a report-proposal to the Scientific Board of IOCCP-BAS for the promotion of Assoc. Prof. Dr. Antoaneta Trendafilova-Savkova in the academic position "Professor" in the professional field 4.2. Chemical Sciences, scientific specialty "Bioorganic chemistry, chemistry of natural and physiologically active substances".

August 2019, Sofia

Reviewer: — —

Vassya Bankova