

РЕЦЕНЗИЯ

По конкурса за получаване на научното звание „Професор“ по професионално направление 4.2 „Химически науки“, научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“ за нуждите на Института по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“ при БАН-София

От проф. дхн Любомир Везенков, ХТМУ-София

В конкурса, обявен в ДВ извънреден брой 114/24.12.2025 г., обява № 87 се явява само един кандидат-Доцент Николай Цветков Цветков. Доц. Цветков е роден на 18 Октомври 1972 г. След завършване на средното си образование следва в Химико технологичен и металургичен университет, София, специалност Химични технологии, специализация Технология на органичния синтез. Дипломира се през 1998 год. след изработване на Дипломна работа в Германия. От 2000 г. Николай Цветков е докторант във Висше училище по химия и биохимия, Университет Билефелд, Германия и през 2005 г. защитава успешно дисертация на тема „Фотореакции на трициклени циклопропил кетони: Изграждане на поликвинани и аналогични пръстенни системи“ и получава научната степен доктор. От 2005 г. до 2006 г. е постдокторант в същия университет, където извършва научни изследвания върху „Сtereo- и региоселективен синтез, изолиране и охарактеризиране на „квази“- сескитерпени и оптически активни съединения. От 2006 г. до 2008 г. е научен сътрудник в Център по фармация, Рейнски Фридрих-Вилхелм Университет Бон, Германия – Шварц фарма АД, Монхайм, Германия. От 2008 г. до 2013 г. е научен сътрудник-преподавател в същия университет. От 2014 г. до 2015 г. е хонорован ръководител на научноизследователски и развойни проекти в Бератерм АД, Прателн (Базел), Швейцария. От 2014 г. до 2017 г. е Старши научен сътрудник-преподавател, ръководител на научноизследователски и развойни проекти с индустриални партньори. От 2017 г. до 2018 г. е асистент, секция „Молекулен дизайн и биохимична фармакология“ Институт по молекулярна биология “Акад. Румен Цанев“, БАН, София, България. В 2018 г. е избран за доцент в същата секция, научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“. От 2019 г. е ръководител на тази секция. Доц. Цветков членува в следните научни организации: БПД, ЕПД, Американско химическо дружество и др. Гост-редактор е на специално издание „The 10th Bulgarian Peptide Symposium ” в списание Current Research in Biotechnology. От 2012 г. е асоцииран рецензент към редица научни издателства: *J. Org. Chem.*, *J. Med. Chem.*, *ACS Med. Chem.* и др.

Трудове, с които кандидатът се представя в конкурса.

За участие в обявения конкурс Н. Цветков е представил списък на общо **101** публикации и **7** патента. От трудовете на кандидата **2** са включени в неговата докторска дисертация (**1 и 2** от общия списък на публикациите), **19 броя** са включени за участие в конкурса заемане на академичната длъжност „Доцент“: **7 бр.** за приравняване към хабилитационен труд (**3-9** от общия списък на публикациите) и **12 бр.** за конкурса за

доцент ((№ 10–12, 15–21, 29, 30 от общия списък на публикациите). Публикации не включени в конкурси: **60 броя**. Ще се спра само на научните трудове свързани с конкурса за професор, тъй като трудовете свързани с конкурсите за доктор и доцент са вече рецензирани. От направената съпоставка и предоставените данни от кандидата се вижда, че заложените национални критерии за академичната длъжност „Професор“ са изпълнени. Показатели от група А (П-л 1, *Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "доктор"*) – **50 т.** Показатели от група „В“ (Показател 4) – Хабилюационен труд – Публикации) включва четири научни публикации с Q_1 ($4 \times 25 = 100$ т) и една с Q_2 ($1 \times 20 = 20$ т). **Общ брой точки – 120 т.** при минимално изискуеми- **100 т.** Показатели от група Г (Показател 7): *Представени са 15 публикации:*, 10 са с Q_1 ($10 \times 25 = 250$ т.) + 5 с Q_2 ($5 \times 20 = 100$ т). **Общият брой точки е 350 при минимално изискуеми 220 т.** **Общ импакт фактор 90.06.** Показатели от група Д (Показател 11, *цитирания в научни издания реферирани в WoS и Scopus*). Представени са **312** цитата, съответстващо на **624 т.** при мин. изискуеми **100 т.** Показатели от група Е (Показатели Е_{15–18}): Показател Е₁₅: Участие в международен научен или образователен проект 2бр.х20т.= **40т.**, Показател Е₁₆: Ръководство на национален научен или образователен проект 2бр.х20т.=**40т.**, Показател Е₁₇: Ръководство на български екип в международен научен или образователен проект. 1 бр.х 50т= **50 т.** Показател Е₁₈: Привлечени средства по проекти, ръководени от кандидата -**320 000 х. лв., 64 т.** **Общият брой точки е 194 т.** при минимално изискуеми **150 т.** Цялостната научно изследователската дейност на доц. Николай Цветков се характеризират с високи научни резултати, с много добро разпространение и представяне пред научната общност. По данни на Scopus и Web of Science (WoS), публикациите му са получили независими цитирания над 6380 пъти, като h-индексът му до момента е 25, което е потвърждение за значимото влияние на изследванията му в научната общност. От представените за участие в конкурса научни публикации, кандидатът е първи автор в 4 публикации, последен (водещ) автор в 7 публикации, автор на кореспонденция във всичките 11 публикации. От направения анализ се вижда, че по всяка група показатели, кандидата покрива и в повечето случаи надхвърля изискуемите минимума. **Общият брой точки по всички групи показатели е 1338 т.** при минимално определени **640 т.**, което е почти двукратно повече.

Обща характеристика на научната и приложна дейност на кандидата

Досегашната изследователска и научно-приложна дейност на Николай Цветков го характеризират като специалист в синтезата на биологично-активни и в частност-лекарствени съединения. Кандидатът има опит в: планирането, ръководенето, осъществяването на дизайн, синтез на нискомолекулни вещества и късоверижни пептиди, *in vitro* или *in vivo* изследвания на природни екстракти, обогатени на дадено природно вещество, и на нискомолекулни органични съединения и късоверижни пептиди като моделни системи с потенциално приложение в терапията на раковите, невродегенеративните и аутоимунните заболявания. Полезен е и неговия опит в прилагането на *И Н С И Л И К О* подходи за молекулно моделиране и квантово-химични изчислителни методи (самостоятелно или в комбинация с експериментални

проучвания) при решаването на въпроси, свързани с предсказване и визуализация на моделирани протеин-лиганд комплекси.

Научни приноси:

Тематичната насоченост в изследователската дейност на доц. Николай Цветков е в областта на фармацевтичната химия. Научните приноси на кандидата подчертават интердисциплинарния характер на изследванията му. Резултатите подкрепящи тези приноси най-общо могат да се класифицират в следните взаимно свързани направления:

1. Научни приноси от група показатели „В“, показател „4“,

По-съществените приноси са следните:

Синтезирани и анализирани са 8 (пироло-пиридин-5-ил) бензамидни производни. Проведен е *ИНВИТРО* биологичен скрининг на всички новосинтезирани съединения за способността им да инхибират ензимите на плъхове и човешки моноаминоксидази -Б (МАО-Б). SAR анализът и структурната оптимизация са довели до идентифицирането на мощни, конкурентни и обратими МАО-Б инхибитори с подобрени физикохимични и лекарствени свойства. Две от съединенията (**14** и **15**), с отличен фармакологичен профил, са добри моделни структури за проучване *ИНВИВО* модели на Болестта на Алцхаймер и Паркинсон.

Проведен е широкообхватен сравнителен анализ на структурно-подобни на индазол-5-карбоксамидни производни (съединения 11–16) и (индазол-5-ил)метанимин производни (17–22), чрез *ИНВИТРО* скрининг към човешки МАО-А и МАО-Б ензими, както и чрез инхибиране на човешките ензими ацетилхолинестераза и бутилхолинестераза, предварително изследване на хепатотоксичност, молекулно моделиране, оценка на афинитета на свързване, фотохимична стабилност и оценка за лекарствена подобност. SAR анализът е показал, че изследваните съединения са селективни и мощни инхибитори на човешки МАО-Б със стойности на IC_{50} , вариращи от ниска наномоларна до пикомоларна област.

Извършено е търсене в базата данни Web of Science Core Collection, а намерените научни статии са анализирани с помощта на софтуера VOSviewer. В резултат на изследванията са идентифицирани и анализирани 100-те най-цитирани научни статии, най-новите тенденции в областта на невротензините. Идентифицирани са значими теми и фармакологични тенденции. Друга част от изследванията е върху проучване на публикации, свързани с популярни теми в областта на моноаминоксидазите.

Интересно изследване е свързано с проектирането на пептидни миметици с модификация на позиции 8 и/или 9 в структурата на изходния пептид (невротензин) NT(8-13), като се запазват остатъци 10–13. Чрез стандартен твърдофазов пептиден синтез при използването на 9-флуоренилметоксикарбонилна защитна група са синтезирани и идентифицирани пептида NT(8-13), неговите **аналози 10–14** и техния **прекурсор 9**. Значението на остатъците в позиции 8 и/или 9 при NT(8-13) и неговите структурни аналози **10–14** по отношение на афинитета на свързване към hNTS1 и hNTS2 рецептори е експериментално потвърдено чрез провеждане на радиолиганд-базирани тестове. Установено е, че заместването на Arg₈ и/или Arg₉ с остатъци Lys и/или Cav довежда до

NT(8-13) аналози с еквивалентен афинитет спрямо hNTS1 и hNTS2 рецептори. Понататъшни *ИНВИТРО* ADME-T изследвания и *ИНВИВО* поведенчески проучвания са показали, че пептидният миметик **10** проявява подобрена стабилност и способност да преминава BBB, съчетано със значително подобрене на двигателните и когнитивни функции в миши модел на MPTP-индуциран паркинсонизъм в сравнение с NT(8-13).

2. Научни приноси от група Показатели „Г“, показател „7“ По-съществените приноси са следните:

На изследвания на базата на природни продукти:

Извършено е *in vivo* сравнително проучване за невропротективното действие на три естествени био-антиоксиданти: елагова киселина, а-липоева киселина и миртенал върху експериментален модел на болестта на Паркинсон (PD), при използването на 6-хидроксидопамин (6-OHDA), предизвикващ невротоксичност в плъхове и биохимична оценка включваше оценка на основните параметри на оксидативния стрес, както и нивата на допамин (DA) в мозъчните хомогенати. В резултат на изследванията е установено, че: Трите тествани съединения подобряват способността за учене и паметта, както и невромускулната координация. Биохимичните анализи показват, че съединенията значително намаляват нивата на липидна пероксидация и възстановяват каталазната активност и нивата на DA. Изследваните съединения имат значителни антипаркинсонови ефекти, най-силно изразени при миртенала

В народната медицина листата на *Haberlea rhodopensis* Friv. са били широко използвани за лечение на рани и някои инфекциозни заболявания на добитъка, докато билката все още се използва за прочистване на стомаха, черния дроб, бъбреците и кръвоносните съдове. Екстрактите от *тази билка* са ценни козметични съставки, което се дължи на съдържанието на миконозид. Проведени са изследвания за оценка на цитотоксичната и антипролиферативната активност на два билкови екстракта от *Haberlea rhodopensis* Friv. върху различни ракови клетки и една нормална клетъчна линия, като за референция е използван неселективният противораков препарат доксорубицин. Установени са следните по-важни резултата; намаляване на инхибиторната активност на двата екстракта в сравнение с тази на доксорубицин върху всички тествани клетъчни линии. Обогатеният с миконозид билков екстракт 2 е с повишена инхибиторна активност (цитотоксичност и антипролиферативни ефекти) в сравнение с растителния екстракт 1. Растителният екстракт 2 е показал значително увеличение на цитотоксичността (след 24 часа) и антипролиферативната активност (след 48 и 72 часа след третирането) при най-високата тествана концентрация от 100 µg/mL в сравнение с растителния екстракт 1.

Друго актуално изследвано на кандидата в областта на обогатени природни екстракти е свързано с изучаване на горчивите съединения на хмела като α-киселини, β-киселини и ксантохумол, Установени са следните значими резултати: тестваните горчиви природни вещества предизвикват секрецията на анорексигенните хормони глюкагоноподобен пептид-1 и холецистокинин при едновременното селективно повишаване на експресията на миши рецептори за горчив вкус Tas2r. Ксантохумолът и α-киселините

селективно усилват експресията на мишите ортолози на горчиви рецептори съответно Tas2r138 и Tas2r130–Tas2r138. β -киселините засилват експресията на всички тествани рецептори за горчиво, включително (Tas2r119, Tas2r105, Tas2r138, Tas2r120 и Tas2r130). Съществен принос на кандидата е в провеждането за първи път на молекулно моделиране на моделирани структури на миши рецептор Tas2r138 и неговия човешки ортолог T2R38 с цел потвърждаване на получените експериментални данни.

В друго *in vivo* изследване е проучен механизмът на защитния ефект на стандартизирания полифенол-обогатен екстракт от *Geranium sanguineum* L. (PPhC) върху инхибираните монооксигеназни активности в хода на инфекция с грипен вирус (IVI) на животни. Установен е важния факт, че PPhC може да бъде полезен в превенцията и лечението на IVI чрез подобряване на окислителното увреждане в черния дроб и възстановяване на инхибирания лекарствен метаболизъм.

Установено е от кандидата, чрез извличане на Библиометрични данни от онлайн базата Web of Science, че Куркумин, флаванон, ресвератрол, каротиноид, полифеноли, флавонол, флавон и берберин са най-често цитираните природни продукти или класове съединения, изследвани за лечение на диабет. В друго подобно проучване осъществено чрез идентифицирането и анализирането на 22,885 публикации е изследвана ролята на реактивни кислородни видове в процесите на невродегенерация. Приносът е в определяне на насоките за бъдещи изследвания.

Приносен характер на кандидата е в изучаването на някои съществени процеси, свързани с: патофизиологията на различни групи заболявания, включително патологична пролиферация на васкуларни гладкомускулни клетки при сърдечно-съдови заболявания. -Обобщаване на значението на сигналните каскади, които са от значение за регулирането на разпространението на съдовите клетки.

Прилагане на методите на *in silico* молекулно моделиране, в комбинация с експериментално получени данни.

Съществени са приносите на кандидата при решаването на конкретни научни проблеми чрез използване на модерни технологични платформи за *in silico* молекулно моделиране и създаване на процедури за тяхното приложение. Този подход е довел до реализиране на две интересни задачи: - идентифицирането на водещи мултицелеви лиганди, чрез скрининг на 650 000 съединения с прогнозирана едновременна активност към три важни протеина свързани с невродегенеративните заболявания: ацетилхолинестераза, хистон деацетилаза 2 и моноаминооксидаза Б

Разработването на комплексен фитохимичен подход за идентифициране на 4(α -L-рамнозилокси)-бензил изотиоцианати в борбата с мултирезистентната бактерия *Staphylococcus aureus*.

Успешно е приложен комбиниран подход на SCXRD/молекулно моделиране в дизайна на нови специфични инхибитори на тип II топоизомераза (hTOP2-таргетни агенти) и в последващото синтезиране и охарактеризиране на два нови 4-заместени 2-(5,5-диметил-3-стирилциклохекс-2-енилиден)малононитрилни производни (**1** и **2**). Осъществен е молекулен докинг, виртуален скрининг използвайки **1** и **2** като моделни съединения и на техните рентгенокристалографски структури, за да се предскаже

техният афинитет на свързване (K_i HYDE стойности) към човешка TOP2 изоформа. Оценена е антипролиферативната активност на **1** и **2** върху човешки хепатокарциномни HepG2 клетки и сравняване на наблюдаваните ефекти с тези на референтния hTOP2 β инхибитор етопозид. В резултат на изследванията са установени следните значими резултати: съединения **1** и **2** имат практически по-висок афинитет на свързване (K_i HYDE стойности) спрямо етопозид към hTOP2 β , но по-ниска антипролиферативна активност в сравнение с тези на етопозид.

Друго теоретично изследване е свързано със сравнително проучване между две използвани в практиката лекарствени средства: противогрипното лекарство фавипиравир (FAV) и лекарството против таласемия деферипрон (DFP). Установено е, че FAV и DFP са подходящи моделни системи за дизайна на ефективни и структурно нови антивирусни средства, по-специално срещу COVID-19. Потенциалът на FAV и DFP като основни структурни единици е проучен след комбинаторен вирус-гостоприемник целеви подход, включително молекулно моделиране, извършено паралелно спрямо две биологични мишени – SARS-Cov-2-ACE2 и SARS-Cov-2-Mpro. Изследвани са възможните тавтомерни форми на FAV в сравнение с тези на DFP при използването на квантово-химични изчисления и UV-Vis спектроскопия в различни разтворители и наличие на бивалентни йони. Приносният характер е в установяването на по-голямата стабилност на енолните форми в различни органични разтворители.

Значими научни резултати са постигнати и в теоретичното изследване включващо: Дизайн, синтези и охарактеризиране на нови пептидни миметици и конюгати на тетрапептида (**AVPI**) и в провеждането на молекулни моделиращи изследвания и *in vitro* биологична оценка на тетрапептида **AVPI**, миметици включващи **AVPI**, и **AVPI** - конюгати. Чрез комбиниране на молекулни моделиращи изследвания и HYDE анализи е получена ценна информация относно: протеин-лигандните взаимодействия в рамките на свързващото място на две биологични мишени IAP1-BIR3 и XIAP -BIR3 домейна. Установено е, че **AVPI** и неговият аналог AVHурI проявяват сходно взаимодействие в мястото им на свързване в двата протеина. **AVPI** -миметици са тествани *in vitro*, като са използвани клетки (МТТ тест) и паралелен тест за пропускливост на изкуствена мембрана (РАМРА). По-съществените резултати от това изследване са: двойната модификация на **AVPI** чрез заместване на Pro3 с Hур3, както и удължаването на С-края на **AVPI** чрез конюгацията му с RGD-анализи, значително повишават антипролиферативните ефекти на **AVPI** -конюгатите върху всички тествани ракови клетъчни линии (MDA-MB-231, MCF-7, HepG2 и HT-29) в сравнение с **AVPI**. Най-активният конюгат е (AVHур-AgbGD) с IC_{50} от 348 μ M за MDA-MB-231, 457 μ M за MCF-7, 399 μ M за HepG2 и 578 μ M за HT-29 клетки. Резултатите от РАМРА показват, че заместването на Pro с Hур води до подобряване на BBB пропускливостта в пептида AVHурI. Този пептид е добра база за следващи модификации.

Участие на кандидата в ръководство на докторанти и работа със студенти:

Ръководител е на трима редовни докторанта. В Центъра по фармация, Рейнски Фридрих-Вилхелм Университет Бон, Германия е участвал в обучение на студенти по фармация за придобиване на образователна степен „магистър“. Провеждане на практически занятия и изпити през различни периоди по дисциплините „Обща и аналитична химия

на неорганичните лекарствени, помощни и вредни вещества“ и Инструментален анализ на студенти от 1-ви и 4-ти семестър от курса на редовно обучение на студенти по фармация. 2008-2013 г. В същия университет е участвал в обучение на студенти по фармация за придобиване на образователна степен „магистър“ 2014-2017 г.

Критични забележки

Нямам критични бележки към представените материали. Лично познавам доц. Цветков и по мое мнение той е показал, че притежава нужните качества, за придобиване на научната степен „Професор“. Убеден съм, че той ще продължи да задълбочава своята научно-изследователска дейност на високо ниво както и досега.

Заклучение

Документите и материалите, представени от Николай Цветков Цветков, отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ в Института по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“ – БАН. Представените в конкурса научни трудове са публикувани след придобиването на академична длъжност „доцент“. В работите на кандидата има оригинални научни и научно-приложни приноси, които са получили международно признание. Николай Цветков има и полезен и успешен административно-организационен опит -той е ръководител на секция „Молекулен дизайн и биохимична фармакология“ Институт по молекулярна биология “Акад. Румен Цанев“, БАН. Бил е ръководител на няколко научни проекта. На основата на всичко казано дотук, смятам че напълно обосновано давам своята положителна оценка и препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително, доц. Николай Цветков Цветков да заеме академичната длъжност „Професор“ в професионално направление 4.2 „Химически науки“, научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“

София, 23. 04. 2026

Проф. Л. Везенков