

До Председателя на научното жури  
на обявена процедура за защита на дисертация  
със заповед РД-09-305/07.01.2018,  
на Директора на Института по Органична Химия  
с Център по Фитохимия, София

### **РЕЦЕНЗИЯ**

на дисертационен труд на тема „**Алкалоиден състав на видове от род *Senecio***”,  
представена за присъждане на образователна и научна степен „Доктор” по шифър  
01.05.10, направление „Химически науки” (Биоорганична химия, химия на природните и  
физиологично активните вещества) от **Надежда Стоянова Костова** – асистент към  
Института по Органична Химия с Център по Фитохимия (ИОХЦФ), София.

Рецензент: проф. д-р Страхил Христов Берков – Институт по биоразнообразие и  
екосистемни изследвания при БАН.

#### **Актуалност на дисертационния труд**

Хората използват природни вещества от хилядолетия за получаване на  
лекарствени, козметични и хранителни продукти. Пиролизидиновите алкалоиди са  
вторични метаболити широко разпространени в редица растителни семейства, като  
Fabaceae, Asteraceae и Boraginaceae, имащи стопанско значение. Поради токсичността си,  
пиролизидиновите алкалоиди представляват риск за здравето на човека при попадането  
им във фуражи, животински и растителни продукти, което налага тяхното детайлно  
проучване. От друга страна, пиролизидиновите алкалоиди се ползват за  
хемотаксономични цели, хемоекологични проучвания и др., при които анализът на  
алкалоидни смеси от пиролизидинови алкалоиди играе основна роля. В този контекст,  
дисертационния труд представлява платформа за изучаване на пиролизидинови  
алкалоиди, актуален е и от интерес за широк кръг специалисти, като агрономи,  
фармацевти, биолози, токсиколози и др. работещи с природни вещества.

#### **Характеристика на дисертационния труд**

Дисертационният труд е оформен по възприетия в България класически модел на  
87 страници с литературата и включва 10 фигури, 12 таблици, една схема и над 90  
литературни източника. В приложенията са представени 9 таблици с ЯМР данни на  
пиролизидинови алкалоиди. Структурата на дисертацията е балансирана.

Литературният обзор е логично построен и включва подробен преглед на  
структурата, класификацията, разпространението, методите за анализ, биосинтез и  
токсичност на пиролизидиновите алкалоиди. Броят на цитираната литература от тази  
сравнително тясна научна област е показателен за задълбочената работа на докторанта по  
отношение на литературната справка.

Целта и задачите на дисертационния труд са формулирани така, че изпълнението  
им да осигури постигане на резултати с висока научна стойност.

**Целта на настоящата дисертация** са изследване алкалоидния състав на представители от род *Senecio*, разпространени в България и намиране на връзки и зависимости между установения алкалоиден състав и разпределението на видовете според "Flora Europaea". Поставени са следните задачи: 1) детайлно фитохимично охарактеризиране на алкалоидния състав на български видове от род *Senecio*, 2) количествено денситометрично определяне на 1,2-ненаситени пиролизидинови алкалоиди, и 3) използване на подход за сравнително разглеждане на видовете на основа на установения алкалоиден състав.

Собствените изследвания включват ГХ-МС идентифициране на алкалоиди в алкалоидни смеси, изолиране и спектрално (ЯМР и МС) идентифициране на пиролизидинови алкалоиди в Български видове от род *Senecio*, количествено определяне на сенецифин и еволюция. Резултатите от дисертацията са обобщени в 4 приноса, като с най-висока научна стойност са описването на 3 нови природни вещества, съобщаването на 13 алкалоиди за първи път за съответните видове, предлагането на нов хемотаксономичен подход за систематизиране на видовете от род *Senecio* на основа на алкалоидният им състав и предлагането на ново разпределение на видовете от род *Senecio*.

В раздела „Експериментална част“ докторанта описва необходимите за целта на дисертационния труд методи на изследване: събиране на растителен материал, изолиране, хроматографско разделяне, денситометрия и мас-спектрален анализ на алкалоидни смеси, изолиране и спектрален анализ на алкалоиди от 11 вида от род *Senecio*. Методите са подбрани адекватно според поставените цели и задачи. Публикациите във връзка с дисертацията са 4, като 2 от тях са в списания с импакт фактор –Natural Product Research и Journal of Serbian Chemical Society. В 1 от статиите, докторантът е първи автор. Трябва да се отбележи, че публикациите имат 22 цитата, някои от които в реномирани международни списания (Molecules, Phytochemical Reviews и Natural Product Reports ) с висок импакт фактор.

### **Критични бележки**

Дисертационен труд е написан така, че да се придобие адекватна преценка за обема и същността на извършената работа и получени резултати. Интерпретирането на спектралните данни показва задълбочени познания върху химията на пиролизидиновите алкалоиди. При десацетилдоронин (**41**) докторантът посочва, че стереохимията при C-15 не е определена, но при интерпретирането на ЯМР спектрите липсва дискусия за това как е определена стереохимията при C-12 и C-13, както при този алкалоид, така и при алкалоид **64**.

Десацетилдоронин е хлор-съдържащ алкалоид. Би било интересно да се спомене в дискусията за наличието или липсата на други хлор-съдържащи пиролизидинови алкалоиди. При това съединение би било добре да се ползват данни от мас спектрометрия с висока резолюция при определяне на молекулната формула. От друга страна, наблюдавани ли са в мас спектъра на този алкалоид пикове характерни за хлор-съдържащи съединения?

Безспорно, предложения денситометричен метод е бърз, сигурен и лесен при определяне на сенецифин и би намерил приложение в практиката. Бих препоръчал,

обаче, този аналитичен метод да се валидира според препоръките на ICH за да се добие адекватна преценка за неговите силни и слаби страни. Например, не е ясно каква е прецизността, акуратността и специфичността. От практическа гледна точка би било добре да се провери с какво най-малко количество растителен материал може да се постигне количествен анализ на сенецифин.

Предложено е разделянето на *S. nemorensis* и подвид *S. nemorensis* ssp. *fuchsii* в два отделни вида на база установеният алкалоиден състав. Бих обърнал внимание на факта, че систематизирането на растителни видовете само по един показател, като алкалоиден състав, крие рискове и трябва да е съпроводено с морфологични и генетични изследвания. При редица видове е установена вътревидова изменчивост по отношение на алкалоидния състав. В случая, по-категорично обосновано предложение за разделяне на тези видове може да се направи след изследване алкалоидните профили на различни популации от двата таксона.

### **Заключение**

Рецензията отговаря по качество и обем на изискванията за дисертация за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ съгласно закона за развитие на академичния състав в Република България и критериите за развитие на научния състав в ИОХЦФ. Направените забележки не намаляват стойността на дисертационния труд.

Публикуваните материали във връзка с дисертацията отговарят и надхвърлят наукометричните изисквания. Основните резултати са публикувани във водещи международни списания. Предвид публикационната активност извън дисертационния труд, асистент Надежда Костова е утвърден, задълбочен и перспективен учен в областта на фитохимията.

На основа на анализа направен до тук, с убеденост препоръчвам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „Доктор“ на **Надежда Стоянова Костова**.

София, януари 2019 г.

проф. д-р Страхил Берков