

На вниманието на членовете на научното жури,
определено със Заповед N РД-38-609/14.11.2023,
издадена от Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“ - София

РЕЦЕНЗИЯ

на научната продукция на гл. асистент д-р Антон Веселинов Хинков, д.б.,
Лаборатория „Вирусология“, Биологически Факултет, СУ „Св. Климент
Охридски“, София

във връзка с процедура за заемане на академична длъжност „ДОЦЕНТ“ по
направление 4.3 Биологически науки (Вирусология – молекулярна
вирусология), обявен в ДВ бр. ДВ, бр. 86 от 13.10.2023 год.

от проф. дмн Радка Младенова Аргирова, лекар-вирусолог, специалност
„вирусология“, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ „Токуда“, София

УВАЖАЕМИ ЧЛЕНОВЕ НА НАУЧНОТО ЖУРИ,

Представям на вашето внимание настоящата рецензия във връзка с обявен в ДВ,
бр. 86 от 13.10.2023 г. конкурс за заемане на академична длъжност „доцент“ към
Лаборатория „Вирусология“, БФ, към СУ „Св. Климент Охридски“ – София и
съгласно Заповед N РД-38-609/14.11.2023, издадена от Ректора на СУ „Св. Климент
Охридски“ – София. Единственият кандидат в конкурса е главен асистент към
Лаборатория „Вирусология“, Биологически Факултет, СУ „Св. Климент
Охридски“, София. Антон Веселинов Хинков, дб

Главен асистент д-р Антон Веселинов Хинков е роден през 1981 г. в София. През
2006 г. завършва като Магистър - Софийски университет “Св. Климент Охридски”,
Биологически факултет, специалност “Молекулярна биология”. През 2012 г.
защитава докторска дисертация на тема: „ИЗСЛЕДВАНЕ НА
НОВОСИНТЕЗИРАНИ СТИРИЛХИНОЛИНИ ЗА АНТИ-HIV-1 АКТИВНОСТ В
КЛЕТЪЧНА КУЛТУРА“. От 2012 г. е асистент, а от 2014 г. – главен асистент към
Лаборатория „Вирусология“, Биологически Факултет, СУ „Св. Климент
Охридски“, София. Владее добре английски език.

Главен асистент д-р Антон Веселинов Хинков е зает главно с преподавателска,
научно-изследователска и експертна дейност. В настоящия конкурс д-р Антон
Хинков се представя с 1 дисертационен труд (50 точки по кварталната система),
има общо 32 научни статии, от които в конкурса участва със 17 - 206 точки по
кварталната система), 101 цитирания (50 точки по кварталната система), участие

в 13 научни проекта, научно ръководство на 9 дипломанти за получаване на ОКС „магистър“ и 4 – за получаване на „бакалавър“. Хинков представя 21 участия в международни форуми и 8 – в национални научни форуми, всички тясно свързани с научната специалност. Освен това, има богата преподавателска дейност, на която ще се спра отделно. От 2020 г. до момента е член на Комисията по качество на Биологически факултет, СУ „Св. Кл. Охридски“.

Според самия кандидат, тематичното групиране на приносите води до разпределянето им в три категории: I. Изследване на антивирусната активност на природни продукти, II. Изследване на антивирусната активност на новосинтезирани вещества, III. Изследване антихерпесното действие на физични фактори.

Всъщност, първото експериментално направление е вече традиционно в дейността на Лабораторията по вирусология в БФ към СУ „Св. Кл. Охридски“. То се налага като постоянна задача и изискване в съвременната медицина поради все по-често наблюдаваната резистентност и алергични реакции при използване на стандартните антихерпесни средства. Проучени са голям брой екстракти, както и техни фракции и активни вещества, изолирани от нисши и висши растения, безгръбначни животни и микроорганизми, за инхибираща и инактивираща активност. Целите на експериментите практически са скрининг на природни продукти – днес използването на тези, показали антхерпесна активност, е особено актуално и препоръчително. Това позволява намирането на нови антивирали, вкл. и такива, проявяващи активност спрямо вируси резистентни на използваните химиотерапевтици в медицинската практика. Като експериментални модели са използвани няколко щамове човешки херпесен вирус тип 1, човешки херпесен вирус тип 2 и ацикловир резистентен щам на човешки херпесен вирус тип 2. По-важни приноси, свързани с тези изследвания са следните:

I.1.Тоталният метанолов екстракт от сухи листа на *Haberlea Rhodopensis* /ендемичен вид за Балканите/ показва най-висока активност – 61% и 60% съответно за човешки херпесен вирус тип 1 и 2 /1/. В няколко последователни публикации /2,3,4/ са описани особено добре изразени антихерпесни свойства изключително в клетъчна култура на 4 често използвани в народната медицина растения. Добро впечатление прави и задълбочаването върху проучването на механизма и мястото на въздействие на изследваните растения в жизнения цикъл на херпесните вируси /публикации 5,6,7/. Давам висока оценка на търсенето на нови антихерпесни средства сред българската флора и използването на източници на народната медицина.

II.2.Заслужава внимание и продължаване на изследванията и на известната „коча билка“ *Nepeta nuda ssp. nuda L.* Хемолимфа от *Rapana venosa* (hRv), *Helix lucorum* (Hl) и *Eriphia verrucosa* (hEv), слюз от *Helix aspersa* (Ha) и структурна субединица α -HaH от хемоцианин от *H. aspersa* (sHa) спрямо репликация на чувствителни на антивирусното лекарство ацикловир (ACV) щамове F и BA на човешки херпесен вирус тип 1 и тип 2. Фракциите от хемолимфа от *R. venosa* (MW 30-100 kDa) и от *E.*

verrucosa (MW 3-100 kDa) показват най-висока антивирусна активност (над 99% инактивиране на инфекциозността на извънклетъчните вириони съответно от първи и втори тип вируси), достатъчна да се помисли и за действително фармакологично приложение /публикация 10/.

I.3. Изследван е и ефектът на безклетъчните супернатанти от десет новоизолирани щамове млечно-кисели бактерии от традиционни ферментирали хранителни. [11]. Изследвана и доказана е антихерпесната активност на вторични метаболити изолирани от *Lactic Acid Bacteria* изолирана от ферментирали продукти /14/, някои от които обещаващи за бъдещи проучвания поради високия им селективен индекс.

За пробиотичните щамове *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus* KZM 2-11-3 и *Lactiplantibacillus plantarum* KC 5-12 е установена силна активност спрямо човешки херпесен вирус тип 2 със селективен индекс над 45, което е добра предпоставка за последващи изследвания. Заслужава да се отбележи, че интересът към тези проучвания е много голям, което се потвърждава от факта, че 6 статии са цитирани 62 пъти от чуждестранни и български автори.

II. Вторият раздел на приносите на кандидата е някак двояко формулиран. От една страна, проведени са насочени изследвания на нови синтетични съединения за търсене на антивирусен, не само на антихерпесен ефект. От друга страна, модифицирани са вече известни със своето антивирусно действие вещества с оглед интензифициране на това въздействие или минимализиране на странични явления, и това също така се счита за обещаващо направление. По отношение на този раздел е важно да се подчертае, че Хинков е част от колективно изследване, който факт не намалява нито участието, нито приносите му. По-важните приноси в тази област се откриват в публикации 12,13 и 14 и са следните:

II.1. Протеазата на HIV-1 бе една от доста експлоатираните вирусни мишени за разработване на инхибитори с терапевтична цел. Работата, обсъдена и цитирана от Хинков, е съвместно дело с италиански колектив, при което в клетъчна култура бе доказана активността на четири новосинтезирани дихидроксиетиленови изостери на дипептидите Phe-Pro и Pro-Pro срещу аспартатната протеаза на HIV-1. Двата инхибитора на основата на Phe-Pro изостер бяха и допълнително изследвани *in vitro*, като за тях се доказва способността им да потискат репликацията на HIV-1 в инфектирани MT-2 клетки. Установена бе ниска цитотоксичност за същите клетки. Тези резултати показват, че Phe-Pro дихидроксиетиленовият изостер може да бъде използван за синтеза на инхибитори на протеазата на HIV-1 [12]. Тази работа е цитирана 9 пъти, но по-същественото е, че Хинков на практика бе най-активният в разработката и публикуването на бърз скриниращ метод за оценка на протеазни инхибитори на HIV-1.

II.2. В Югозападния Университет в Благоевград бяха синтезирани три естера на ABC, съдържащи аминокиселината глицин (Gly) и дипептидни естери (глицил-глицин). Анти- HIV-1 III B-активността им бе доказана в клетъчна култура, участието на Хинков бе именно на този етап от изследването. Единият от

новосинтезираните естери – Gly-ABC показва ниска цитотоксичност, висока анти-HIV-1 активност в MT-4 клетки, ниска митохондриална токсичност и висока генетична бариера за резистентност. Тази публикация е цитирана 3 пъти.

II.3. Модифицирането на нуклеозидни аналози би могло да повиши бионаличността им в клетката и да намали терапевтичната доза при терапията на инфекции с херпесни вируси. С такава цел и в този смисъл е била определена активността на естерите на използваните в медицинската практика антихерпесни лекарства ганцикловир и пенцикловир с жлъчни киселини (холева, хенодеоксихолева и дезоксихолева) и аминокиселинни естери на ацикловир, спрямо човешки херпесен вирус тип 1 и тип 2. За съжаление, модифицираните аналози са се оказали по-малко активни в сравнение с генеричните вещества, което показва, че този тип модификации не са удачни за повишаване на бионаличността. Последните експерименти са важен опит, макар и с отрицателен резултат.

III. Изследване въздействието на физични фактори върху репликацията извънклетъчните вириони на HSV-1. За първи път в световен мащаб е изследвано въздействието на третиране с повърхнинновълнова неравновесна газоразрядна плазма (конструирана от български екип учени) хранителна среда и вода, за антивирусно и вирусоцидно действие. Използван е човешки херпесен вирус. При изследване на вирусоцидното действие на плазмено третирана вирусна суспензия, разрежена в съотношение 1:2 с dH₂O, е било установено намаление на титъра на вируса във вирусната проба, спрямо контролата с 1,67 log₁₀ [15]. Лично аз не мога добре да преценя значението и приложението на това физическо въздействие, но вярвам, че бъдещи експерименти ще го изяснят

Всички посочени изследвания са изпълнени с надеждни и съвременни вирусологични и молекулярно-биологични методи на изследване, актуални са, с перспектива да бъдат продължени в бъдеще, извършени са в колектив от различни специалисти, доказуемо от участието на кандидата в 13 проекта с ведомствено и външно финансиране, което напълно съответства на интердисциплинарния характер на съвременната наука, изводите са убедителни. Разбира се, най-убедителни са цитатите на публикуваните резултати. От друга страна, колективният ум и интердисциплинарният подход днес доста затрудняват определянето на ролята на отделния изследовател в дадена разработка. В този смисъл бих отправила критична бележка за по-ярко изразено лично участие и лична инициатива не само като дейност в лабораторията, но и като оформяне на публикациите, генериране на научни проекти и др.п., тъй като все още не виждам собствения почерк и инициатива в научно-изследователската дейност на кандидата. Днешните постижения на кандидата обаче са добра основа за бъдеща перспективност и развитие на кандидата.

Преподавателската и педагогическа дейност на Антон Хинков се заключава в учебна заетост след 2018 г. в размер 408 – 480 ч. годишно, от които повече от половината са аудиторна заетост. Хинков има лекции по Микробиология с Вирусология - ОКС “Магистър“, специалност Фармация, практически

упражнения и учебни практики по „Молекулярна вирусология“, „Вирусология“ и „Микробиология с вирусология“. Ръководител е на 9 дипломанти – ОКС „Магистър“ и 4 – ОКС „Бакалавър“. Заедно с доц. Калина Шишкова е съавтор и на „Ръководство за практически упражнения по вирусология“, което е пропуснато в списъка на публикациите му, но е важно за процеса на обучение и работа във вирусологичната лаборатория.

Напълно съм съгласна с разпределението в 3 групи на основните теми на научните занимания на кандидата, както и с изводите и приносите от изследванията му. Тъй като в своето развитие Антон Хинков е наследил и продължава да развива направленията антивирусна терапия с природни и синтетични вещества, съвсем разбираемо е, че той – заедно с останалите колеги от Лаб. Вирусология разширяват тази си област на изследване и с активно търсене на аналози на известните антивирали с цел подобряване на антивирусната им активност и намаляване на резистентността и нежелателните прояви в процеса на терапията. Следователно, налице е приемственост в тематично отношение, разширяване обхвата на таргетните природни източници – обект на изследванията и обогатяване на известните досега изводи с нови приноси от тези изследвания.

Академичната длъжност „доцент“ изисква и сериозна преподавателска работа, която е първо задължение в един университет, в случая - БФ. Учебната натовареност на Антон Хинков включва както обучение на студенти, при това – с упражнения и лекции, така и ръководство на магистри за разработване на дипломните им работи.

Познавам лично д-р Антон Хинков като задълбочен, точен изследовател, с трайни интереси във вирусологията и фармакологията, което се доказва и от научната му продукция, която надхвърля изискванията за „доцент“ в БФ.

В заключение, комплексната оценка на научно-изследователската и преподавателската активности на кандидата, приносите и участията му в успешна и цитирана научно-изследователска дейност, надхвърляща изискванията за научното звание „доцент“, опитът му в обучението по съвременна вирусология, както и личните му качества – трудолюбие и упоритост, ми дават увереност да гласувам положително за заемането от главен асистент д-р Антон Веселинов Хинков, д.б., на академичната позиция „доцент“ в БФ на СУ „Св. Климент Охридски“, София. Подчертавам специално перспективността на Хинков главно по отношение на научните му постижения, които и днес надхвърлят необходимия минимум за „доцент“, поради което убедено предлагам и на членовете на уважаемото научно жури да гласуват положително.

София, 06.02.2024

РЕЦЕНЗЕНТ: