

СТАНОВИЩЕ

от проф. Райко Димитров Пешев, д.н., рък. секция „Епизоотология и инфекциозни болести по животните“ в НДНИВМИ гр. София по обявения конкурс за доцент по професионално направление 4.3. Биологически науки, Научна специалност Вирусология (Молекулярна вирусология), обявен в ДВ, бр. 86 от 13.10.2023 г. за нуждите на Биологическия факултет към СУ „Св. Кл. Охридски“

Във връзка с обявения конкурс от Биологическия факултет (БФ) на Софийски университет (СУ) „Св. Кл. Охридски“ Професионално направление 4.3 Биологични науки, Научна специалност Вирусология (Молекулярна вирусология), обявен в ДВ, бр. 86 от 13.10.2023 г. за заемане на академична длъжност „Доцент“ са подадени документите от единствен кандидат гл.ас.д-р. Антон Веселинов Хинков. За участие в конкурса са представени необходимите документи: автобиография, диплома за завършено висше образование, диплома за образователна научна степен (ОНС) „Доктор“, уверение за заеманите академични длъжности асистент и главен асистент, списък на научните публикации, списък на научните публикации за участие в конкурса за доцент, списък на научните приноси, минимални изисквани точки по групи показатели, забелязани цитати, резюме на статиите, представени за участие в конкурса за доцент.

Кратки автобиографични данни: гл.ас.д-р. Антон Веселинов Хинков е роден в гр. София на 14.12.1981 г.. Средното си образование завършва през 2000 г. в гимназия с преподаване на чужди езици „Петър Богдан“, гр. Монтана. От 2000 г. до 2004 г. завършва за бакалавър в БФ на СУ “Св. Климент Охридски”, специалност “Молекулярна биология”. От 2004 г. до 2006 г. завършва магистратура в БФ на СУ “Св. Климент Охридски”, специалност “Молекулярна биология”. През 2012 г. получава ОНС „Доктор“, като тема на дисертационният му труд е: „Изследване на новосинтезирани стирилхинолини за анти-HIV-1 активност в клетъчна култура”. От 2011 г. до 2012 г. е специалист вирусолог в БФ, от 2012 г. до 2014 г. е асистент, а от 2014 до настоящия момент е главен асистент – в БФ на СУ “Св. Климент Охридски”.

Научно-публикационна дейност

От кандидата е представен списък с научните статии. От научните публикации, които са реферирани и индексирани в WEB of Science, Scopus с импакт фактор или SJR са посочени 23 статии, които са рецензирани, а 9 публикации са отпечатани в списания без импакт фактор. Резултатите в представените статии имат научно-фундаментален и приложен характер. В тях се описват изследвания, свързани с антивирусния ефект на

различни биологични и физични фактори. В конкурса за придобиване на академичната длъжност „Доцент” кандидатът представя 17 научни публикации. Приносите могат да се разпределят тематично в следните направления: I. Изследване на антивирусната активност на новосинтезирани вещества, II. Изследване на антивирусната активност на природни продукти, III. Изследване антихерпесното действие на физични фактори.

В научно съобщение № 1 са отразени данните от синтезирането и биологичната активност на инхибитори на HIV 1 PR, основавайки се на 4 нови изостери от Phe Pro и Pro Pro дипептиди. Изостерите съдържат 4 стероидни центъра и са синтезирани чрез циклизиране на епоксидни амини, получени от алфа аминокиселини. Установено е, че инхибиторната им активност е в субнаномоларни до микромоларни количества. Установено е, че Phe Pro инхибиторите потискат репликацията на HIV 1 в MT 2 клетки със слабо цитотоксично действие върху тях и имат висок терапевтичен индекс. Авторите считат, че изостерите имат силно инхибиторно анти HIV 1 PR действие.

По отношение на изследване на антивирусната активност на новосинтезирани вещества в научно съобщение № 2 са отразени данните от синтезирането на три естера на ABC, съдържащи аминокиселина глицин (Gly) и дипептидни естери (глицил-глицин) и е оценена тяхната активност спрямо репликацията на HIV-1 III B в MT-4 клетки. Единият от новосинтезираните естери – Gly-ABC е показал при експериментите ниска цитотоксичност и висока анти-HIV-1 активност в MT-4 клетки, както и ниска митохондриална токсичност и висока генетична бариера за резистентност от инхибиране на протеазата на HIV-1. Пептидомиметиците, инхибиращи протеазата на HIV-1 са потенциален източник на молекули, използвани в борбата срещу СПИН. Установени са четири нови дихидроксиетиленови изостери на дипептидите Phe-Pro и Pro-Pro чрез установяване на активността им в тестове с рекомбинантна протеаза. Двата инхибитора на основата на Phe-Pro изостер са изследвани *in vitro* и е доказана способността им за потискане на репликацията на HIV-1 в инфектирани MT-2 клетки. Установена е ниска цитотоксичност срещу същите клетки, която допринася за високия терапевтичен индекс. Phe-Pro дихидроксиетиленовият изостер може да бъде използван за синтеза на инхибитори на протеазата на HIV-1.

В научно съобщение № 3 са отразени резултатите от активността на метаноли, етаноли и водни екстракти от пресни и изсушени на въздух листа на *Haberlea Rhodopensis Friv.* срещу човешки херпесен вирус (HHV) тип 1 и 2. Установено е, че общият метанолов екстракт от сухи листа има най-висока активност – 61% и 60% съответно за HHV тип 1 и 2.

Научно съобщение № 4 представлява ревю за действието на българските лечебни растения от (семейства *Amaryllidaceae*, *Fabaceae*, *Geraniaceae*, *Lamiaceae*, *Onagraceae*, *Ranunculaceae*, *Rosaceae*, *Scrophulariaceae* и *Rhodophyta*) при антивирусни изследвания за последните три десетилетия.

В научно съобщение № 5 е изследван бъз (*Sambucus ebulus* L.) популярно лечебно растение, използвано от векове в народната медицина на Балканския полуостров. Препаратите от *S. ebulus* са показали противовъзпалителни, антинеопластични и антимикробни свойства, освен обилно заздравяване на рани, антиоксидантни и анти-улцерогенни действия. Разработена е схема за изолиране на отделни съединения, използвайки различни хроматографски техники, а изясняването на структурата е извършено с помощта на 1D и 2D NMR. Пет флавоноидни гликозида са идентифицирани, кверцетин-3-О-ламинарибиозид [1], изорамнетин-3-О-ламинарибиозид [2], кверцетин-3-О-рутинозид [3], изорамнетин-3-О-рутинозид [4], изорамнетин-3-О- глюкозид [5]. Съединения 1 и 2 се съобщават за първи път в род *Sambucus*. Няколко тритерпени-уролова, олеанолова и маслинова киселина са идентифицирани чрез GC-MS. Оценени са свойствата срещу вируса на херпес симплекс (HSV) тип 1 и антиоксидантните ефекти и се предполага, че плодовете на бъза могат да служат като мощен източник на ценни молекули за различни цели.

В научно съобщение № 6 са дадени резултатите от изследваният на Коча билка (*Nepeta nuda ssp. nuda* L.) и е доказано, че най-висока антихерпесна активност има водния екстракт от билката. Установено е, че той специфично повлиява вирусната адсорбция към клетъчната повърхност, а не въздейства върху инфекциозността на извънклетъчните вириони.

В научно съобщение № 7 са отразени данните от изследванията на *Teucrium chamaedrys* L. (Стенен германец), широко разпространен вид *Teucrium* (Lamiaceae), във флората на България, който се използва като чай и при лечебни процедури. В *in vitro* изследване на екстрактите от хлороформ и метанол, получени чрез Соклет екстракция, както и метанолов екстракт, получен чрез термостатна екстракция от *Teucrium chamaedrys* L. са тествани за антивирусна активност. Двата изследвани екстракти инхибират значително репликацията на HSV-2 в MDBK клетки без видима цитотоксичност. Ефективна концентрация 50% (EC50) на екстракта от хлороформ е 350 µg/ml. Репликацията на HSV-2 е потисната над 82% от приложени екстракт в максимално допустима концентрация (МДК). Метаноловият екстракт от термостат показва слаб антивирусен ефект (EC50 = 680 µg/ml). Екстрактите, приложени в МТС

инактивират екстрацелуларния вирус, вирусната адсорбция и навлизането на HSV-2. Антихерпесната активност на суровите екстракти от *Teucrium chamaedrys* е наблюдавана за първи път.

В научно съобщение № 8 са отразени данните от въздействието на воден екстракт от планински пелин (*Artemisia chamaemelifolia* Vill.) върху HHV-2, резистентен към ацикловир. Доказано е, че приложеният екстракт запазва до 80% преживяемостта на заразените клетки, с което дава възможност за преодоляване на лекарствената резистентност.

В научно съобщение № 9 *in vitro* е изследвано действието на воден екстракт от *Nepeta nuda ssp. nuda* L върху репликацията на алфа HHV-1, щам F (ACV-чувствителен) и HHV-2, щам DD (ACV-резистентен). Вируцидният анализ показва, че водният екстракт не намалява инфекциозността на нито един от двата използвани щамове в концентрация, равна на максималната нетоксична концентрация. Установено е, че антивирусната активност не се дължи на директното инактивиране на екстрацелуларните вириони. По-скоро се дължи на намеса в адсорбцията, но не и проникването (според резултатите от проведения експеримент). Авторите предполагат, че водният екстракт проявява своята антихерпесна активност, като влияе както на ранните (адсорбция), така и на късните събития на репликация на HHV. Метаболомните изследвания на екстракта показват, че основните фенолни киселини, присъстващи в екстракта, са: розмаринова, хлорогенна, галова, ванилова, кафеена, протокатехинова, ферулова и канелена киселини, а флавоноиди са цирсимаритин, хризоеириол, ванилин, рутин и кверцетин.

В статия №10 е определена активността на естери на използваните в медицинската практика антихерпесни средства ганцикловир и пенцикловир с жлъчни киселини (холева, хенодеоксихолева и дезоксихолева) и аминокиселинни естери на ацикловир, спрямо човешки херпесен вирус тип 1 и тип 2. Модифицираните аналози са по-малко активни в сравнение с генеричните вещества, което показва, че този тип модификации не са удачни за повишаване на бионаличността на ганцикловир, ацикловир и пенцикловир в клетката.

В научно съобщение № 11 авторите оценяват някои специфични условия за растеж на *Pediococcus pentosaceus* ST65ACC и неговата експресия на бактериоцин чрез ABC транспортери, и пречистването на бактериоцина. Те определят неговата последователност и оценяват цитотоксичния потенциал на пречистения бактериоцин (и). Те установяват, че бактериоцинът, продуциран от *P. pentosaceus* ST65ACC, е подобен на коагулин, с ниска цитотоксичност, силна антимикробна активност и възможни

допълнителни метаболитни пътища в продуциращата клетка. В допълнение към MRS бульон, бактериоцинът се произвежда и в среда, съдържаща ХОS (като единичен въглероден източник).

В научно съобщение № 12 са отразени резултатите от изследванията на въздействието на физични фактори върху репликацията и извънклетъчните вириони на ВХС 1. За целта хранителна среда и вода е третирана с повърхнинно вълнова неравновесна газоразрядна плазма за установяване на антивирусното и вирусоцидното и действие върху ННV и е доказано намаление на титъра на вируса във вирусната проба, спрямо контролата с $1,67 \log_{10}$.

Статия № 13 отразява резултатите от изследванията на хемолимфа от *Rapana venosa* (hRv), *Helix lucorum* (Hl) и *Eriphia verrucosa* (hEv), слуз от *Helix aspersa* (Ha) и структурна субединица α -HaH от хемоцианин от *H. aspersa* (sHa) спрямо репликация на чувствителни на антивирусното лекарство ацикловир херпесвируси. Фракциите от хемолимфа от *R. venosa* (MW 30-100 kDa) и от *E. verrucosa* (MW 3-100 kDa) показват най-висока инактивираща активност (над 99% инактивиране на инфекциозността на извънклетъчните вириони).

В научно съобщение № 14 са отразени данните от филогенетичните изследвания на растението *Nepeta nuda* ssp. *nuda* L и метаболитния отговор във вариабилни условия на растеж.

В статия № 15 са отразени данните от въздействието на почвата върху метаболизма на растенията и активните молекули, действащи върху антивирусната активност. Изследвано е растението *Teucrium chamaedris* L срещу човешки алфахерпес вирус. Получени са растения от различни региони на страната с оглед установяване на въздействието на почвата върху натрупването на активни молекули срещу херпес вирус и е установено, че растения, събрани от района на с. Добромирци са най-качествени. Най-активни са били хлороформените Сокслет екстракти, които са инхибирали до 99.7% екстрацелуларните вириони и метаноловите термостатни екстракти, имащи 99.99% активност. Въздействието на вирусния репликационен цикъл е било слабо, като най-активния екстракт е имал селективен индекс 1.87. Изказано е становище, че трябва да се контролират местата, където растат тези растения, с оглед получаване на повече активни молекули.

В съобщение № 16 е отразена антихерпесната активност на безклетъчни супернатанти от десет новоизолирани щамове млечно-кисели бактерии. За пробиотичните щамове *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* KZM 2-11-3 и

Lactiplantibacillus plantarum КС 5-12 е установена силна активност спрямо ННV-2 със селективен индекс над 45, което е добра предпоставка за последващи изследвания.

В научно съобщение № 17 са отразени данни от приложението на стандартизиран екстракт от надземните части на растението *Astragalus glycyphyllos* L и е доказано, че потиска до 70% репликацията както на ацикловир чувствителни така и на ацикловир резистентни щамове на ННV. Демонстрирана е възможността за таблетирание на стандартизираният екстракт от растението и потенциал за адювантно антивирусно приложение в по-нататъшни изследвания.

Изпълнение на минималните национални изисквания

От справката за минималните национални изисквания по показател - 1 А за защитен дисертационен труд кандидата има 50 точки, по точка Б показател 2 – няма точки, по точка В показатели 3 и 4 има общо 100 точки с 2 статии в Q 1 – 50 точки, 1 статия в Q 2 – 20 точки и 2 статии в Q 3 – 30 точки. По показател Г- сума от показатели от 5 до 10, съгласно изискванията на Закона, трябва да има 200 точки, а той надхвърля този показател и събира 206 точки както следва: в Q 1 има 2 бр. статии 50 точки, от 3 статии в Q 2 има 60 точки, в Q 3 от 4 статии има 60 точки и в Q 4 от 3 статии има 36 точки. В група от показатели Д сумата от точките по показател 11 трябва да е 50, а той представя 28 цитирания, които носят 56 точки, като по този показател надхвърля изискванията. От представените научни съобщения и цитирания се вижда, че кандидатът изпълнява минималните национални изисквания за доцент.

Допълнителни доказателства за научно-изследователската дейност на кандидата

От справката за участие на кандидата е видно, че е участвал в 20 научно изследователски проекта, като водещ изпълнител. Бил е научен ръководител на 9 дипломанти, за придобиване на ОКС Магистър, които са защитили успешно дипломните си работи и на 4 за придобиване на ОКС Бакалавър. Гл.ас.д-р Хинков има участие в 13 научно изследователски проекта, финансирани от МОНТ и от СУ “Кл. Охридски”. Като резултат от проведените изследвания от 2011 г. досега са отпечатани 23 статии в научни списания, с импакт фактор или JSR, 9 статии в списания без импакт фактор или SJR. От представените цитирания се вижда, че гл.ас.д-р Хинков до момента има цитирания на научните си статии, което говори за това, че са разпознаваеми за научната общност. Кандидатът е представил 21 съобщения, публикувани в пълен текст в сборници от международни научни форуми и 8 публикации - от национални научни форуми. Кандидатът в съавторство с К.Шишкова има написано и издадено ръководство за

практически занятия по вирусология, по което ръководство се обучават студенти и дипломанти от БФ на СУ. От направената справка от индивидуалните учебни планове се вижда и голямата учебна заетост на кандидата, като за последните 6 години има 2228.7 часа учебна заетост, от които 1503.5 часа аудиторна заетост.

Заключение

Представените ми научно-изследователски и приложни достижения от гл.ас. д-р Антон Веселинов Хинков, и получените резултати в областта на вирусологията ми дават пълно право да заключа, че той отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за приложението му в БФ на СУ. Участието му в обучението на студенти по Биология е осезаемо, което се вижда от проведените както аудиторни, така и учебни часове. Наукометричните показатели са изпълнени и покриват изискванията за придобиване на академичната длъжност “Доцент“. Кандидатът работи в областта на вирусологията 13 години, като за този период има постигнати значителни научно-изследователски и приложни резултати, които са представени пред научната общност. Те са оценени по достойнство и това личи от цитиранията на научните съобщения. Ще гласувам положително и ще си позволя да препоръчам на членовете на Научното жури и на членовете на Научния съвет на БФ към СУ “Кл. Охридски”, гр. София да гласуват положително за присъждане академичната длъжност “Доцент“ на гл.ас. д-р Антон Веселинов Хинков в професионално направление 4.3 Биологични науки.

12.1.2024 г.

София

Написал становището:

(проф. Райко Пешев, д.н.)