

РЕЦЕНЗИЯ

по конкурс за заемане на академична длъжност професор в област на висше образование 4. Природни науки, професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност „Биохимия“, шифър 01.06.10, обявен в държавен вестник, брой 81 от 03.10.2025 г., за нуждите на секция „Патология“, ИЕМПАМ – БАН от проф. Людмил Пенюв Кирацов, дбн

Единствен кандидат по обявения конкурс е доц. Иван Ангелов Илиев, доктор, от ИЕМПАМ - БАН. Към датата на издаване на удостоверението доц. Илиев има трудов стаж по специалността в ИЕМПАМ 19 години и 7 месеца. Представил е всички необходими документи съгласно законовите изисквания.

Кратки биографични данни за кандидата. Доц. Илиев е роден 1976 г. Завършва бакалавърска и магистърска степен през 2003 г. и 2005 г. в Биологически факултет на СУ „Св. Климент Охридски“ със специалност „Молекулярна биология“. От 2003 г. до 2004 г. работи в ИМБ-БАН на длъжност "Биолог - молекулярен биолог". Започва работа в ИЕМПАМ 2006 г. Началото на 2012 г. защитава дисертационен труд на тема „Проучване на имуномоделиращи свойства на хемоцианини, изолирани от *Helix lucorum* и *Rapana venosa* при експериментална имунотерапия на миелоиден тумор на Graffi, асцитен тумор на Guerin и трихинелоза“. Същата година става главен асистент по специалност „Имунология“, а от 2018 г. до момента е доцент по „Биохимия“.

Представена научна продукция и наукометрични данни. Доц. Илиев изпълнява и значително надхвърля минималните изисквания за заемане на академичната длъжност „професор“, което е представено накратко в следната таблица.

Показател	А	В	Г	Д	Е
Изисквани точки	50	100	220	120	150
Представени точки	50	215	481	514	190

Кандидатът декларира, че няма включени данни, които повтарят представените за придобиване на образователната и научна степен „доктор“ и на академичната длъжност „доцент“. В конкурса участва с 10 публикации като еквивалент на хабилитационен труд и 23 публикации в издания реферирани и индексирани в Web of Science и Scopus. Представените 33 публикации са с общ IF 97.547. От тях 15 са в Q1, 7 в Q2, 8 в Q3 и 3 в Q4, което подчертава високото им научно качество. Цитиранията, които не са включени в предишни процедури, са 257. Резултатите са представени на 97 научни форума с доклади и постери. Доц. Илиев има активна проектна дейност и е участвал в 13

приключили научни проекта, в 3 други е участвал за различен период от време и участва в 3 текущи проекта. Има регистриран полезен модел. Научен ръководител е на 1 успешно защитил докторант и на 7 успешно защитили дипломанти.

Анализ на научните приноси. Основните направления в работата на доц. Илиев и неговите приноси са в следните области: 1. Изследване на биологичната активност на различни видове пептидни аналози и комбинацията между пептиди; 2. Изследване на биологичната активност на новосинтезирани вещества; 3. Изследване на биологичната активност на природни продукти; 4. Биологични изследвания чрез диференциална сканираща калориметрия; 5. Тестване на нови биосъвместими покрития.

Приноси по направление 1. Изследване на биологичната активност на различни видове пептидни аналози и комбинацията между пептиди

Първата изследвана група са аналози на VIM-23052 пептида, познат като агонист на соматостатиновия рецептор sst5. С модулиране на неговата активност може да се повлиява пролиферацията на туморни клетки експресиращи този рецептор. В проведено изследване са тествани аналози на VIM-23052, съдържащи халогенирани Phe остатъци. Цитотоксичните им ефекти са тествани *in vitro* срещу две човешки туморни клетъчни линии - клетъчна линия на рак на гърдата и хепатоцелуларна ракова клетъчна линия, и върху човешка нетуморогенна епителна клетъчна линия. Тестваните пептиди имат висока противотуморна активност срещу клетъчната линия HerG2 в сравнение с клетките на гърдата. Целевите съединения показват висока хидролитична стабилност при условия имитиращи физиологичните (1B - публикация 1 от група показатели B). Извършена е биологична оценка на три нови биоконюгата на монофлуорирани аналози на VIM-23052. Доказан е аналог с най-висока селективност спрямо луминален тип A рак на гърдата, но този биоконюгат е нестабилен при физиологични условия (5B). Изследвани са аналози на VIM-23052, при които са заменени остатъци Phe с Tyr. Получените аналози нямат по-висока антипролиферативна активност спрямо туморните клетки, но е получен аналог, който е по-липофилен и може по-лесно да преминава клетъчната мембрана (6B).

Следваща изследвана група са (KLAFLAK)₂-NH₂ пептидни аналози. Този проапоптичен пептид е алфа-спирален амфипатичен пептид, токсичен за еукариотните клетки. Той разрушава митохондриалните мембрани и причинява програмирана клетъчна смърт. Има антимикробна и антитуморна активност. Изследвана е биологичната активност на 18 негови аналози, разпределени в три групи. Антибактериалните свойства на новосинтезирани аналози са тествани срещу Грам-

отрицателни микроорганизми *Escherichia coli* K12. Резултатите показват, че въвеждането на 1,8-нафталимид-Gly- и Caf- увеличава цитотоксичността и антипролиферативната активност на пептидите, но не и тяхната селективност (3B). При изследванията с втора група аналози е показано, че дължината на пептидната верига има важна роля в антипролиферативната и антимикробната им активност. За конюгатите NphtG-(KLAKLAK)₂-NH₂ и Caf-(KLAKLAK)₂-NH₂ е установен добър селективен индекс срещу туморна клетъчна линия MCF-7, комбиниран с цитотоксичност и антипролиферативни свойства. Те показват добри противогъбични свойства и пълна хидролитична стабилност в продължение на 72 часа. (4B). При третата изследвана група аналози на (KLAKLAK)₂ Leu е заменен с неестествената аминокиселина *nor*-Leu и втори фармакофор с доказани противоракови свойства е въведен в пептидната част. Анализите показват, че въвеждането на *nor*-Leu не води до повишаване на антипролиферативната активност, но комбинацията с втория фармакофор (1,8-нафталимид) в хибридна структура води до значително увеличаване на антипролиферативните свойства. Пептидът и вторият фармакофор имат синергичен ефект. Наблюдава се и пълна хидролитична стабилност в продължение на 72 часа в моделни системи. Съединението е добър кандидат за медицинско приложение при лечението на аденокарцином на млечната жлеза тип А (7B).

Изследвана е цитотоксичността на FELL пептидни аналози. Пептидът FELL е с доказани анти-възпалителни и опиоидни свойства и е интересен кандидат за медицински приложения поради лесния синтез. Определянето на аналгетичната активност на 7 FELL пептидни аналога показва, че D-Phe на първа позиция, комбиниран с двата Leu остатъка, са най-добра комбинация. Удължаването на пептидната верига с още един хидрофобен остатък има положителен ефект върху аналгезията. Цитотоксичността на крайните молекули е значително по-ниска от тази на SLS от положителната контрола. Те са и хидролитично стабилни, което предполага успешното им използване във фармацията (8B).

Aurein 1.2 е от най-мощните антимикробни пептиди с кратка последователност (13AK) и показва умерена противоракова активност при концентрации, които могат да убият бактериални и ракови клетки, без да увреждат здравите клетки. Синтезирани са 7 пептидни аналога на Aurein 1.2 и са изследвани за антипролиферативни ефекти и антибактериална активност. Поради структурата си тези молекули могат да имат повишена фоточувствителност, поради което е направен тест за фотобезопасност и е показана пълна липса на фототоксичен ефект (9B).

Изследвана е биологичната активност на Temporin A пептидни аналози. Това е силно хидрофобен антимикробен пептиден амид проявяващ активност особено срещу антибиотично-резистентни Грам-положителни коки. Изследвани са четири пептидни аналога, съответно модифицирани на четири различни позиции и е установена тяхната антипролиферативна активност. Показано е, че най-обещаващият за клинично приложение пептид има ниска цито- и фототоксичност и е хидролитично стабилен в тестваните моделни рН системи (10В).

Изследвана е биологичната активност на комбинация между Ароил хидразони и AVPI и RGD пептиди. Ароил хидразоните са интензивно изследвани поради техните противоракови, антибактериални и антимикробни ефекти. Известни са със своя апоптичен потенциал и са интересни обекти на фармакологично проектиране. В представената работа е изследван антипролиферативния ефект на два нови ароил хидразона, използвани в комбинация с AVPI и RGD пептиди. Въпреки че ароил хидразоновите производни, използвани самостоятелно, показват висока активност, комбинацията не е полезна (2В).

Приноси направление 2. Изследване на биологичната активност на новосинтезирани вещества

Изследвани са 17 ароилхидразона, получени от хидразид на никотинова киселина и хидразид на изоникотинова киселина. Показано е, че биологичната активност на получените съединения зависи от заместителите в салициловата част на молекулата. Резултатите позволяват да се оцени връзката структура-активност на съединенията и дават перспектива за по-нататъшно развитие на тази група като по-мощни и селективни антинеопластични средства (1Г). Характеризирани са нови пирол-базирани карбохидразид и хидразони. Биологичната активност на новосинтезираните съединения е изследвана *in vitro* върху туморни и нетуморни клетъчни линии. Те имат ниска цитотоксичност и не са фототоксични. Цитотоксичният ефект на съединението с най-висока антипролиферативна активност корелира със способността му да индуцира апоптоза (18Г). В продължение на тези изследвания е създадена серия съединения, в които халогенния атом е заменен с метилова група в прекурсора пирол-базиран карбохидразид 2. Съединенията имат минимална цитотоксичност и нямат фототоксични ефекти (23Г). Извършена е оценка на антипролиферативната активност на 15 производни на 3,5-диарил-3,4-дихидро-2Н-пирол-2-карбоксилната киселина. Метаболитният цикъл на L-пролин играе решаваща роля в оцеляването и пролиферацията на раковите клетки. *In vitro* скринингът на синтезираните съединения

срещу човешки ракови клетъчни линии показва, че част от тях проявяват добър или висок индекс на селективност и са добра основа за разширяване на изследванията (21Г).

Приноси направление 3. Изследване на биологичната активност на природни продукти

In vitro е изследван цитотоксичния ефект на миозмина, който е тютюнев алкалоид срещащ се в хранителни продукти и е потенциален рисков фактор за развитието на езофагеален аденокарцином. Резултатите могат да се използват за оценка на потенциални рискове и оптимизиране на диети с цел по-здравословно хранене (3Г). Проведено е in vitro изследване на противотуморната активност на екстракти от цветовете на *Tanacetum vulgare* L. Получени са 6 основни съединения, които са тествани върху 9 клетъчни линии. Установена е тяхната селективност и противотуморна активност (4Г). В тестове на базата на дрожди и клетъчни линии за потенциален антимуtagenен, антирекомбиниогенен и противотуморен ефект е изследван екстракт от горчиви кайсиеви ядки. В него са установени 1000 съединения, както и 4 цианогенни гликозида. Получени са данни за силен ефект на екстракта (7Г). В следващо проучване е докладван антиоксидантен и противотуморен потенциал на полифенолната фракция от гроздови джибри, получени при винификацията на българския сорт грозде Мавруд. Изследваните екстракти имат нисък цитотоксичен ефект, но инхибират клетъчната пролиферация и при нормални клетки (13Г). Проведени са изследвания за анти-херпес симплекс вирус тип 1 активност на етерично масло и флорална вода от *Rosa damascena* Mill при ретинална инфекция на заешки клетки in vitro и in silico. Двата продукта нямат значителен ефект върху репликацията на вируса, но намаляват вирусния титър. При обработка на здрави клетки с тези продукти, те значително ги предпазват от последваща инфекция с HSV-1 (22Г). In vitro е изследван комбинирания ефект на екстракт от европейски имел (Iscador Q) и 11 стандартни химиотерапевтични агенти върху клетъчни линии рак на гърдата и се предлагат обещаващи терапевтични протоколи в сравнение с традиционните монотерапии (16Г). Изследван е оригинален нанокмпозитен хидроксипропил-целулозен хидрогел, съдържащ полимерни мицели, заредени с етерично масло от *Origanum vulgare ssp. hirtum*, който е с висок терапевтичен потенциал при лечение на меланом. Постигнато е намаляване на цитотоксичността на маслото при запазване на терапевтичния му потенциал (19Г). Като алтернатива на конвенционалните противоракови лекарства са изследвани моно- и дирамнолипиди и комбинацията с цисплатин. Предлага се възможен механизъм за ремоделиране на мембраната чрез

образуване на ендозоми (8Г). Направена е оценка на токсичността, антипролиферативната активност и антитуморния ефект на хемоцианини от *Helix lucorum*, *Helix aspersa* и *Rapana venosa* при *in vitro* и *in vivo* условия. *In vivo* изследванията са проведени при хамстери, трансплантирани с тумор на Graffi (15Г). Резултатите показват, че хемоцианините имат противотуморна активност срещу рак на пикочния мехур (6Г), колоректален карцином (5Г), карцином на гърдата (10Г) и при *in vivo* изследванията и показват потенциал за разработване на противоракови терапевтични средства.

Приноси направление 4. Биологични изследвания чрез диференциална сканираща калориметрия

За определяне на специфичните калориметрични характеристики на протеома на кръвната плазма, свързани със стимулиране на имунния отговор, в албиноси плъхове Wistar е приложена диференциална сканираща калориметрия. Резултатите допринасят за по-добро разбиране на корелацията между калориметричните характеристики на кръвната плазма и имунологичното състояние при експерименталните животни (2Г). Със същия метод са анализирани и сравнени ефектите на две противоракови лекарства, различаващи се по начин на действие, милтефозин и цисплатин, върху две клетъчни линии на рак на гърдата и една нормална епителна клетъчна линия на гърдата. Доказани са различни ефекти на милтефозин и цисплатин върху термодинамичното поведение и жизнеспособността на раковите и нормалните клетки (9Г). Отново с този метод за първи път е изследван профила на денатурация на кръвна плазма от жени, страдащи от ранна загуба на бременност, в сравнение със здрави бременни и небременни жени. Резултатите показват потенциала на метода за диагностика на патологични промени (12Г).

Приноси направление 5. Тестване на нови биосъвместими покрития

В проведено изследване е доказано, че включването на един или повече слоеве графенов оксид в многослойно покритие от хиалуронова киселина/хитозан е начин за регулиране на степента на неспецифична адхезия и растеж на различни клетки. Това може да допринесе за нов подход при адаптиране на медицински устройства към клетки и тъкани (17Г, 14Г).

В допълнение доц. Илиев участва в създаването на специфичен и прецизен маломощен метод за подготовка на проби, подходящ за едновременно HPLC-UV изследване на капецитабин и неговия 5'-dfcr метаболит в кръвна плазма на мишки (11Г), както и в конструирането на мултидисциплинарен образователен експеримент, който може да бъде прилаган в лабораторен практикум на студенти (20Г).

Заключение: Доц. Иван Ангелов Илиев е учен с висока професионална квалификация и обособен изследователски профил в областта на биохимията. Неговата работа е ценена у нас и в чужбина, за което свидетелства високата цитируемост на представените публикации. Прави впечатление добрата връзка на кандидата с други изследователски групи. Наукометричните му показатели отговарят и в повечето критерии значително надхвърлят изискванията по конкурса. Всичко това ми дава основание да дам своята положителна оценка и да препоръчам на уважаемото Научно жури да внесе предложение в НС на ИЕМПАМ доц. Илиев да бъде избран за професор по научната специалност „Биохимия“, шифър 01.06.10.

09.02.2026 г.

Рецензент:



6

(проф. дбн Людмил Кирацов)