

А В Т О Р С К А С П Р А В К А

за научните и научно-приложните приноси на трудовете
на гл. ас. д-р **Милен Пейчев Тодоров**

за участие в конкурс за академична длъжност “доцент” в професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност 01.05.01 Теоретична химия, обявен в ДВ бр. 14/10.02.2017 г.

Справката е съставена върху **39 научни съобщения** (30 свързани с участие в конкурса), и 12 постерни съобщения от национални и международни научни конференции. От представените материали, 13 са публикувани в индексирани от SCOPUS списания със среден *impact factor* 2. Към момента на подаване на документите за конкурса, са регистрирани **150 цитата**, както и *h* индекс 8. Като приложение е включен автореферата за придобиване на образователната и научна степен “доктор” по професионално направление 4.2 – Химически науки, научна специалност 01.05.01 – “Теоретична химия”.

Приложени са документи за научно-преподавателската работа на кандидата в Университет „Проф. Д-р Асен Златаров”- Бургас: разработени учебни програми 4 (3 самостоятелно и 1 в съавторство), 2 учебни помагала (1 самостоятелно и 1 в колектив), участие в **30 научно-изследователски проекта**, както и списък на кръжочни студенти и дипломант.

В систематичен вид научните трудове се разпределят по следния начин:

| Вид | В България | В чужбина | Общо |
|--|------------|-----------|-----------|
| Дисертационен труд и автореферат | 2 | | 2 |
| Публикации, свързани с дисертацията | - | 5 | 5 |
| Ръководство за решаване на задачи по Неорганична химия - стехиометрични изчисления | 1 | - | 1 |
| Съавторство (глава) в електронно ръководство: Координационни съединения | 1 | - | 1 |
| Пълнотекстови публикации в периодични списания и научни сборници | 22 | 8 | 30 |
| Общо | 26 | 13 | 39 |

ТЕМАТИКА НА ИЗСЛЕДВАНИЯТА

Научните изследвания и разработките на гл. ас. д-р Милен Тодоров са свързани с прилагане на квантово-химични методи за охарактеризиране и предсказване на химичната реакционна способност на структурно разнообразни химични съединения. Една от тенденциите в съвременната химическа изследователска дейност, е замяната в разумни граници на експерименталните лабораторни тестове. Като тяхна алтернатива се прилагат теоретични модели, които същевременно позволяват и значително редуциране на финансовия ресурс, необходим за стандартните лабораторни изследвания. В тази връзка, като научен принос могат да се посочат прилагането на изчислителни методи за моделиране на токсични ефекти, както и изследване на приложимостта на тези модели в съответствие с текущите критерии за надежност. В разработките, на които основен акцент се поставя върху механизичният подход, даващ обективна представа за предполагаемото химично действие, са анализирани причините за проява на множество токсични ефекти. Резултатите, организирани във вид на правила, са достъпни за краен потребител, като удобен за интегриране модул в съвременните компютърни инструменти за рискова оценка.

Основните тематични направления в изследванията могат да се обобщят като:

| № | Тематични направления | Пореден номер на публикациите в приложения списък |
|---|--|--|
| 1 | Разработване на модели чрез прилагане на квантово химични методи за оценка на реакционна способност | 7, 8, 16, 17, 21, 25, 26 |
| 2 | Изследване на приложимостта на модели, основани на връзката структура –активност за токсични ефекти с различна специфичност | 2, 3, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 22, 23 |
| 3 | Изследвания върху механизмите на взаимодействие, водещи до тежки отклонения (мутагенност, карциногенност), предизвикани от химични съединения. Интегрирани системи за прогнозиране на токсични ефекти. | 1, 5, 24, 27, 28, 29, 35 |

СПРАВКА ЗА НАУЧНИТЕ ПРИНОСИ

1. Приноси при разработване на модели за ефекти чрез прилагане на квантово-химични методи за оценка на реакционна способност

Като един от основните рискове в глобален мащаб, касаещ съвременното общество, може да се посочи неизвестното токсично действие на химичните съединения, които се освобождават ежегодно в околната среда. По данни на Европейската химическа агенция (ЕСНА, Хелзинки), за повече от 80 000 химични съединения с различен тонаж на производство/употреба, липсват множество данни за техните възможни токсични ефекти. Предвид сериозността на този проблем, редица авторитетни структури, включително и Организацията за икономическо сътрудничество и развитие (OECD, Париж), допускат прилагане на теоретични (компютърни) модели за изграждане на токсикологичен профил на химичните съединения с висок практически интерес.

В рамките на проведените изследвания, като съществен научен принос може да се посочи разработването на модели за прогнозиране на следните ефекти:

➤ *Идентифициране на съединения, способни да активират Farnesoid X рецептор.*

Солите на жлъчната киселина са ендогенния активатор на т.нар. фарнезоид X рецептор (FXR). По своята биологична роля, същият се явява важен фактор за хомеостазата на холестерола. С оглед регулацията на холестерола, са разработени редица химични продукти с активиращ или блокиращ ефект относно FXR.

В резултат от изследване на множество структури с експериментални данни за активация на фарнезоид X рецептора, е разработен модел за прогнозиране на този ефект за нови химични съединения. След анализ на изчислени молекулни дескриптори, са установени интервали за параметри, като заредена Вандерваалсова повърхност и електроотрицателност, посредством които успешно може да се прогнозира свързването на химични съединения с фарнезоид X рецептора. (публикация №7 от приложения списък)

➤ ***Идентифициране на съединения, активиращи Progesterone рецептор***

Съвременни проучвания показват, че прогестеронът и синтетичните прогестини повлияват автоимунните процеси, активирайки прогестероновия рецептор. Въз основа на експериментални данни за свързване с рцептора, е разработен модел за идентифициране на нови химични структури с активиращ ефект. Установени са специфични интервали за квантовохимични дескриптори, които позволяват разграничаване на химични съединения, според силата им на свързване с Progesterone рецептора. (публикация №8 от приложения списък)

➤ ***Дефиниране на специфични характеристики за оценка на свързване с human pregnane X рецептор***

Биологичната роля на този рецептор се изразява в механизъм за идентифициране на ксенобиотици в организма. В рамките на изследванията са установени структурни характеристики, които в кодиран вид могат да се прилагат за идентифициране на активатори за рецептора. Наред със структурните дефиниции, в резултат от провеждане на квантово-химични изчисления, са предложени и механистично обосновани молекулни дескриптори, като допълващ елемент при оценката за проява на ефект. (публикация №16 от приложения списък)

➤ ***Свързване на химични съединения с Glucocorticoid рецептор***

Глюкокортикоидите оказват противовъзпалително и имunosупресивно действие върху различни клетки и тъкани, посредством глюкокортикоидния рецепор. В резултат от това, физиологичното им действие се свързва с възможност за развитие на патологичните процеси, свързани с имунната система и автоимунитета. В проведеното изследване са предложени структурни характеристики (молекулни фрагменти), които са значими за свързване и активиране на рецептора. На база квантово-химични изчисления, както и подбор на подходящи молекулни дескриптори, модела предоставя възможност за идентифициране на ксенобиотици с различна потентност за свързване с този рецептор. (публикация №17 от приложения списък)

➤ ***Прогнозиране на свързване с Androgen рецептор***

Нормалното развитие на човешкия организъм в голяма степен зависи от функцията на ендокринната система, представена от семейство рецептори, всеки от които

изпълнява специфично действие. Развитието на съвременната индустриална химия е една от причините за мащабно разпространение на новосинтезирани вещества в околната среда. Разработеният модел предоставя възможност за идентифициране на специфични структурни фрагменти, установени при анализ на значителен обем експериментално изследвани химични съединения за свързване с андрогенния рецептор. Правилата, които включват комбинации от структурни елементи и интервали на молекулни дескриптори са приложени в програма за стратегически избор на потенциални активатори на рецептора. Приложимостта на модела е доказана в рамките на съвместно изследване с група от водещ научен център във Франция. (публикация №25 от приложения списък)

➤ ***Идентифициране на химични съединения, проявяващи фототоксичен ефект***

Проявата на фототоксичност от химични съединения е един от приоритетните ефекти, изследван от множество изследователски групи. На базата от експериментални данни, получени посредством стандартизиран тест за оценка на фототоксичност (3T3 NRU PT), е изследвана и потвърдена теорията за „*фототоксичния прозорец*“. Същият е асоцииран с интервал на молекулния дескриптор, характеризиращ реакционната способност, чрез енергийната разлика между висшата заета и низшата незаета (HOMO-LUMO) молекулни орбитали. (публикация №26 от приложения списък)

2. Приноси при изследване на приложимостта на модели, основани на връзката структура – активност за токсични ефекти с различна специфичност

Наред с необходимостта от разработване на модели, не по-малко важен остава въпроса за тяхната практическа приложимост. Съгласно общовалидни правила, дефинирани в резултат от множество научни сесии и експертни срещи, моделите, които се прилагат за регулаторни цели, както и в скринингови програми, трябва да отговарят на определени правила. Същите са подробно обсъждани и уточнени в редица регламенти и препоръчителни документи.

В съответствие с приетите правила е изследвана приложимостта на следните модели:

➤ ***Оценка за приложимост на модел за генна токсичност върху химични съединения, използвани в голям тонаж на производство, примеси към фармацевтични препарати и овкусители.***

Според валидността си, всеки модел се счита за приложим в определна област, която зависи от данните и метода, посредством които е разработен. От друга страна, особено интересен представляват изследванията, в рамките на които може да се оцени приложимостта на даден модел, най-често по отношение на специфичен тип химични съединения. От проведеното изследване за идентифициране на мутагенни съединения, сред множество вещества, използвани в мащабни производства при синтез на фармацевтични продукти, както и овкусители, е оценена надежността на модел за прогнозиране на мутагенен ефект. Същият е част от публично достъпната система QSAR Toolbox, като се очаква да бъде широко приложим с висока надежност. Резултатите от прилагането на модела върху представителна извадка от съответните източници с експериментални данни за мутагенност, потвърждават неговата приложимост. (публикации №2, 6, 12, 13, 20 от приложения списък)

➤ ***Идентифициране на съединения, способни за свързване с естрогенния рецептор***

Ендокринната токсичност е един от задължителните токсични ефекти, за който производители на химични съединения, а в някои случаи дори и търговци на крайни продукти, са длъжни да предоставят информация. Предвид високия интерес към този ефект, възможността да бъде прогнозиран посредством компютърен модел е изследвана в няколко направления. Общата приложимост е оценена чрез прилагане на модела върху химична база данни с висок практически интерес. Анализирани са резултатите, получени за повече от 4000 химични съединения. По отношение на специфични химични структури модела е приложен върху полиароматни въглеводороди и буифенили. И двете направления в изследването показват висока надежност при приложение на модела. (публикации №3, 10, 11, 15, 22, 23 от приложения списък)

➤ **Идентифициране на фототоксични химични съединения, използвани като съставки в козметични и слънцезащитни препарати**

Директивите, свързани с безопасността на съвременните козметични продукти, изискват информация за възможните токсични ефекти за всяко химично съединение, в състава на различните продукти. Слънцезащитните кремове представляват особен интерес, тъй като химичните съединения, влизащи в техния състав са изложени на пряко UV лъчение, което би могло да инициира токсичен ефект. Разработеният модел за фототоксичност (представен в секция 1) е оценен за приложимост при прогнозиране на химични съединения с експериментални данни за този ефект. Съгласуваността на резултата от прогнозите и експерименталните данни дава основание модела да се приеме за високо надежден. (публикация №9 от приложения списък)

В практически план модела се използва от водеща компания за козметични продукти в процеса на „ранна оценка“ за фототоксичност, преди провеждане на *in vitro* тестове (публикация №26 от приложения списък).

3. Изследвания върху механизмите на взаимодействие, водещи до тежки отклонения (мутагенност, карциногенност), предизвикани от химични съединения. Интегрирани системи за прогнозиране на токсични ефекти.

Разработването на теоретични модели за различни токсични ефекти съществено облекчава изследванията, необходими за изграждане на токсикологичен профил на химичните съединения. В зависимост от сложността на изследваните ефекти, в някои случаи прилагането на индивидуални модели не обезпечава адекватен резултат. Така например, множество изследователски групи посочват затруднения при прогнозиране на карциногенен ефект за различни химични съединения. Затруднението се поражда най-вече от факта, че този ефект е свързан с множество механизми, всеки от които може да се прогнозира с индивидуално разработен модел. Наред с това съществува и необходимост от познаване на съществуващите връзки между отделните механизми, което от своя страна налага подходящо комбиниране на съответните модели.

В рамките на концепцията IATA (Integrated Approaches for Testing and Assessment) е проведено изследване с цел идентифициране на подходящи комбинации от модели въз

основа на механизмите, които описват. Изградената консолидирана моделна схема е изследвана за приложимост върху голям брой химични структури с данни за карциногенен ефект. Резултатите доказват адекватността на категорийния подход, което илюстрира възможността на изграждане и прилагане на функционален инструмент за идентифициране на химични съединения с карциногенен потенциал. (публикации №1, 5, 27, 28, 35 от приложения списък)

СПРАВКА ЗА НАУЧНО-ПРИЛОЖНИТЕ ПРИНОСИ

Представените изследвания отразяват практически резултати, в съответствие с темите по списъка с договори с международно участие.

Понастоящем представените модели за прогнозиране разнообразни токсични свойства, предизвикани от химични съединения се прилагат от водещи индустриални компании, като L'Oréal, Unilever, Firmenich, 3M, както и регулаторните агенции на САЩ, Германия, Дания, Япония, Австралия и Канада.

Под координацията на Организацията за икономическо сътрудничество и развитие и Европейската химическа агенция, бе създаден продукт за рискова оценка (OECD Toolbox), в който е включен модела за фототоксичност. Същият се прилага широко при регистрация на нови химични съединения.

20.02.2017 г.

Изготвил:.....


/гл. ас. д-р Милен Годоров/