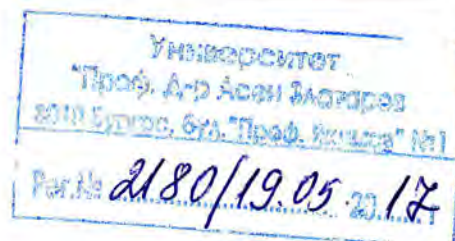


**БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ  
ИНСТИТУТ ПО КАТАЛИЗ**



**РЕЦЕНЗИЯ**

**ОТ ПРОФЕСОР ДН СЛАВЧО КИРИЛОВ РАКОВСКИ**

за научните и научно-приложните приноси 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. в Университет "Проф. д-р Асен Златаров" – Бургас

Главен асистент д-р Милен Пейчев Тодоров е роден през 1979 г., гр. В. Търново., През 2002 завършва висшето си образование по химия като „магистър“ в Университет "Проф. д-р Асен Златаров" – Бургас, Факултет по природни науки, Катедра "Неорганична и аналитична химия" по специалността „Химия“.

През 1994/1997 завършва ПМГ "Васил Друмев" – Велико Търново, профил „Химия“.

През 1997/2001 в Университет "Проф. д-р Асен Златаров" – Бургас завършва специалността "Химия" и получава квалификацията - бакалавър, а през 2002 - квалификацията Магистър. През 2003/2009 е докторант в Университет "Проф. д-р Асен Златаров" и получава ОНС „доктор“ по специалността „Теоретична химия“, шифър 01.05.01. Той е доктор от 2009 - вече 7 години. От 2010 е асистент и главен асистент. Владее Английски и Руски.

Ръководи лекционни и семинарни занятия по: Обща и неорганична химия (I, II част), Химия на комплексните съединения, Молекулно моделиране, QSAR, Компютърно моделиране на метаболитни процеси. Изготвил е следните учебни помагала: "Ръководство по химия и стехиометрични изчисления", издателство „Флат“, Бургас, 2012, Електронен формат на ръководството, достъпен на адрес: [www.chemguide.info](http://www.chemguide.info). Съавтор е в Електронно ръководство (глава Координационни съединения) по проект на Университета.

Представил е Автореферат на дисертационен труд за ОНС доктор на тема: "Ефект на молекулната структура при моделиране на хормонална токсичност, мутагенност и канцерогенност" Бургас, 2009 г.

Ръководител на кръжочни студенти - Ръководство на студенти в кръжок по „Молекулно моделиране и изследване на връзката структура-активност“

Ръководство на дипломанти: Ръководител на дипломна работа на тема: „Изследване на приложимостта на компютърен модел за рецепторни ефекти за приоритизация на лиганди от химични бази данни“ (2016 г.)

Специализации: Шест месечна специализация по съвместен научен проект проведен в изследователска лаборатория към INERIS, Франция.

Участие в научно – изследователски проекти към НИС при Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бурга -30 проекта.

Част от тях са описани по надолу:

1. Договор №1/2004 ALARMS Оценка на широкомащабни рискове за околната среда с тестови методи - 6thFP, GOCE-CT-2003-506675. Възложител European Community, Координатор Umweltforschungszentrum (UFZ) Leipzig-Halle GmbH - Germany

2. Договор №16/2004 RePotect Разработване на нов подход в случайната и рисковата оценка на репродуктивната токсичност чрез комбинирането и приложението на , тъкани и сензорни технологии - 6thFP, LSHB-CT-2004-503257. Възложител European Community, Координатор Eberhard Karls –Universitaet Tuebingen – Germany

3. Договор №22/2004 NoMiracle Разработване на нови методи за обща оценка на вредното действие на натрупващите се в околната среда химични съединения- 6thFP, 003956(GOCE). Възложител European Community, Координатор National Environmental Research Institute-Danmark

4. Договор № 10/2007 OSIRIS Оптимизирани стратегии за оценка на риска от промишлени химикали чрез въвеждане на тестови и без-тестови информационни системи-6thFP. Възложител European Community, Координатор Helmholtz-Zentrum fuer Umweltforschung GmbH-Germany

5. Договор № 21/2007 Разработване на алгоритъм за рискова оценка на хим. Съединения чрез използване на методи основани на връзката структура – активност. Възложител National Institute of Technology and Evaluation Government Agency (NITE), Japan

6. Договор №12/2008 Усъвършенстване на връзката структура – активност QSAR Application Toolbox (2008 – 2012) ECHA/2008/20-ECA.203. Възложител European Chemical Agency, ECHA- Finland
7. Договор №5/2009 Oasis Software Suite – Environmental Modul, Възложител Department of the Environment, Water, Heritage and the Arts, ( (DEWHA), Australia
8. Договор № 4/2010 TIMES , CATALOGIC Възложител L’Oreal – Life Science Research Centre – France
9. Договор 2/2012 Характеристика, представяне на химичните съединения и моделиране на UVCB субстанции. Възложител European Chemicals Agency. ECHA, Finland
10. Договор №1/2013 Приоритизиране на 700 химични съединения според тяхната токсичност. Възложител National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) - Australia

Всички проекти са реализирани от ЛМХ при У-т „Проф. Д-р Асен Златаров“ - Бургас

#### Наукометрия

Материалите за участие в конкурса включват 39 научни съобщения, 12 постерни съобщения от национални и международни научни конференции. От представените материали, 13 са публикувани в индексирани от SCOPUS списания със среден ИФ = 2. Към момента на подаване на документите за конкурса има h индекс 8.

Издадени учебни пособия – 1

Импакт факторът на списанията, в които публикува е 13.5.

Гл. ас. д-р Милен Тодоров има получени 150 положителни цитата.

Приложени са документи за научно-преподавателската работа на кандидата в Университет „Проф. Д-р Асен Златаров“- Бургас: разработени учебни програми 3 (2 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
<b>Общо</b>	<b>26</b>	<b>13</b>	<b>39</b>

#### **Научни направления на изследвания**

Научните изследвания и разработките на гл. ас. д-р Милен Тодоров са свързани с прилагане на квантово-химични методи за охарактеризиране и предсказване на реакционна способност на структурно разнообразни химични съединения. Като алтернатива се прилагат теоретични модели, които позволяват 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. Разработките дават обективна представа за предполагаемото химично действие и са анализирани причините за проява на токсични ефекти. Резултатите са организирани във вид на правила и 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 следва:

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.

#### По т.1

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 (ОЕСД, 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 ендогенни активатори 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.

Разработен е модел за прогнозиране на активация на Фарнезоид X - рецептора 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. (7). 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 рецептора, 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. (8)

#### 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 (16).

#### Свързване на химични съединения с Glucocorticoid рецептор

Глюкокортикоидите оказват противовъзпалително и имunosупресивно действие върху различни клетки и тъкани, посредством глюकोкортикоидния рецептор. 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 (17).

#### 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 (25).

#### Идентифициране на химични съединения, проявяващи фототоксичен ефект

Проявата на фототоксичност от химични съединения е един от приоритетните ефекти. 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 молекулни дескриптори, характеризиращ реакционната способност, чрез енергийната разлика между висшата заета и низшата незаета (HOMO-LUMO) молекулни орбитали (26).

#### По т.2

Наред с необходимостта от разработване на модели, не по-малко важни са въпросите за тяхната практическа приложимост.

Оценката 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 определена област, която зависи от данните и метода, посредством които е разработен. От друга страна, особен 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 надеждността 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 надеждност. Резултатите от прилагането на модела върху представителна извадка от съответните източници с експериментални данни за мутагенност, потвърждават неговата приложимост (2, 6, 12, 13, 20).

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 надеждност при приложение на модела (3, 10, 11, 15, 22, 23)

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 иницира токсичен ефект. Разработеният модел за фототоксичност 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 (9).

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 (26).

### По т.3

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 категоричния подход, което илюстрира възможността на изграждане и прилагане на функционален инструмент за идентифициране на химични съединения с карциногенен потенциал (1, 5, 27, 28).

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 е създаден продукт за рискова оценка (OECD Toolbox), в който е включен модела за фототоксичност. Същият се прилага широко при регистрация на нови химични съединения.

Смятам, че научните и научно-приложните приноси на кандидата по своя обем и качество отговарят на изискванията за придобиване на академичната длъжност доцент. Д-р Милен Пейчев Тодоров може да си поставя научни задачи, да планира и анализира методите и средствата, с които да ги постигне. Той е усвоил, развил и приложил нови съвременни методи.

Приносител на главен асистент д-р Милен Пейчев Тодоров, в конкурса за заемане на академичната длъжност „доцент“, по професионално направление 4.2 „Химически науки“ по своя обем и качество напълно съответстват на изискванията на Правилника на Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бургас за прилагане на ЗРАС, на ЗРАС и Правилника за неговото приложение и главен асистент д-р Милен Пейчев Тодоров

заслужава да заеме академичната длъжност „доцент“ в Университет “Проф. д-р Асен Златаров” – Бургас.

С висока оценка за кандидата, предлагам уважаемите членове на НЖ да предложат на ФС да изберат главен асистент д-р Милен Пейчев Тодоров за „доцент“ по обявения конкурс.

30.05.2017, София

Подпис:

  
/Проф. дн С. Раковски/