

## СТАНОВИЩЕ

От Доц. Анна Христова Тодорова, д.м.  
Медицински университет – Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна

*Относно:* Дисертационен труд на тема:  
„СИНТЕЗ, ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ И ИЗСЛЕДВАНЕ НА  
ТОКСИЧНОСТТА НА ЕСТЕРИ НА БЕКСАРОТЕН“

за присъждане на образователната и научната степен  
**„Доктор“**  
по докторска програма **„Фармацевтична химия“**  
в професионално направление **7.3. „Фармация“**,  
област на висше образование **7. „Здравеопазване и спорт“**

**Докторант:** Ивелин Росенов Илиев

**Научни ръководители:**

доц. Светлана Георгиева д.ф. и Доц. Яна Колева д.х

Съгласно заповед № Р-109-114/09.02.23г. на Ректора на МУ – Варна съм включена в научното жури по процедурата за придобиване на ОНС „доктор“ на магистър-фармацевт **Ивелин Росенов Илиев**, редовен докторант към катедра „Фармацевтична химия“ на Факултета по фармация на МУ – Варна, докторска програма по **„Фармацевтична химия“**, професионално направление **7.3. „Фармация“**, област на висше образование **7. „Здравеопазване и спорт“**, и съм определена да представя становище относно дисертационния му труд на тема: „Синтез, охарактеризиране и изследване на токсичността на естери на бексаротен“.

### **Кратки биографични данни за докторанта**

Ивелин Росенов Илиев придобива висшето си образование по специалност Фармация във Факултета по фармация на в Медицински университет “Проф. Д-р Параскев Стоянов” - гр. Варна през 2019 г. След дипломирането си работи в аптеки за обслужване на населението на длъжност магистър-фармацевт.

Академичното му развитие започва от 2021 г. като от месец януари постъпва на работа на длъжност асистент в катедрата по „Фармацевтична химия“ при Факултета по фармация на МУ- Варна, където работи и към момента. Води семинарни и лабораторни упражнения по дисциплините “Фармацевтична химия” и “Фармацевтичен анализ”, извършва научно- изследователска дейност в същата област. Владее отлично английски език, писмено и говоримо. Ивелин Илиев е зачислен през 2020 г. като докторант в редовна форма на обучение в докторска програма „Фармацевтична химия” в катедра „Фармацевтична химия” на Факултета по фармация на МУ- Варна. Докторантът преминава

успешно заложените по време на обучението курсове и изпити, което е видно от представените документи. Отчислен е с право на защита със заповед на Ректора на МУ – Варна № Р-109-114/09.02.23г.

### **Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Дисертационният труд на маг. фарм. Ивелин Илиев е с общ обем от 192 страници. Основният текст е представен в VII раздела от 165 страници със следното разпределение: Въведение (2 стр.), Литературен обзор (68 стр.), Цел и задачи (1 стр.), Експериментална част, включваща Материали (2 стр.) и Методи (13 стр.), Резултати и обсъждане (64 стр.), Изводи (2 стр.) и Приноси (1 стр.). Отделните части са свързани смислово и в логическа последователност. Спазени са стандартите и изискванията към съдържанието, структурата и пропорцията между разделите на разработката.

Дисертацията е онагледена с 63 фигури и 37 таблици. Списъкът на използваната литература съдържа 213 източника.

### ***Актуалност на темата на дисертационния труд***

Ретиноидите намират приложение за лечение на кожни заболявания като акне и псориазис и на някои видове рак. Въпреки установените терапевтични резултати, приложението им е ограничено поради техния токсикологичен профил. Ретиноидът Бексаротен притежава потенциални антинеопластични свойства. Одобрен е за лечение на кожен Т-клетъчен лимфом (CTCL), наблюдават се терапевтични ефекти при лечение на рак на гърдата и на белите дробове. В редица проучвания се описва потенциала на Бексаротен в лечението на неврологични заболявания, като болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон и шизофрения. Всичко това насочва интереса на учените да бъде изследван в търсене на нови приложения. Структурата на Бексаротен дава възможност за прилагане на стратегията за предлекарствен дизайн. Потенциалното му приложение в онкологията и възможността му да модулира редица физиологични ефекти дава основание за синтез на нови, неописани в литературата аналози на Бексаротен, тяхното охарактеризиране, определяне на токсикологичен профил и изследване на възможностите за терапевтично приложение. В този смисъл темата на дисертационния труд на маг. фарм. Ивелин Илиев е подчертано актуална.

***Въведението*** представя актуалността на проблема, който ще се изследва и значението му за научната област.

***Литературният обзор*** е базиран на съвременни литературни източници и демонстрира много добра информираност и теоретични познания на дисертанта по темата на дисертационния труд. Детайлно са анализирани следните области: маханизъм на действие, структура и функция на ретиноидите, терапевтично приложение, методите за получаване на бексаротен и неговите производни, фармакодинамика, фармакокинетика, метаболизъм, токсикологичен профил и лекарствени взаимодействия на бексаротен. Отчетена е ограничената информация в литературата относно възможностите за промяна в структурата на Бексаротен и синтеза на нови негови производни, което определя научно-

изследователския интерес в посока разработване на методология за синтез на Бексаротенови естерни производни, последващото им охарактеризиране и определяне на токсикологичния профил.

**Целта** е формулирана ясно и точно въз основа на очертаните научни проблеми от литературния обзор. Поставени са шест изследователски **задачи**, които представят в последователност етапите на изследването.

**Материалите и методите** са адекватно подбрани и детайлно описани. Отделните **методи** са съобразени с целта и задачите, и водят до успешното им изпълнение.

Получените **резултати** са изчерпателни, кореспондират на всяка от заложените задачи и произтичат логично от тях.

Описано е получаването на четири нови естера на антинеопластичния препарат Бексаротен с помощта на разработен синтетичен метод за получаване на естерни производни. Разработен е и метод за проследяване на реакцията на естерификация на основата на тънкослойна хроматография. Получените производни на Бексаротен са структурно охарактеризирани с помощта на температура на топене, ИЧ-спектроскопия, UV-VIS спектроскопия и HPLC. Разработен е нов HPLC метод за определяне на Бексаротен и негови производни самостоятелно и в смеси. С помощта на теоретичен подход са идентифицирани възможностите за метаболитно активиране на Бексаротен, неговите метаболити и производни. Установено е, че изследваните Бексаротенови производни показват потенциал за свързване с ДНК и протеини, което в възможна причина за токсични ефекти. Приложен е теоретичен модел за оценка на фармакокинетичните характеристики на Бексаротен и новисинтезираните естери и тяхната биоактивност. Получените естери се характеризират с добри ADME/Tox свойства. Възможността им да преминават кръвно-мозъчната бариера дава възможност за лечение на заболявания, свързани с ЦНС. Посредством *in vivo* модел е определен общотоксичният ефект върху черния дроб на Бексаротен и етиловият естер на Бексаротен. Резултатите показват липса на чернодробна токсичност на етиловия естер на Бексаротен в доза 750 mg/m<sup>2</sup>.

Дисертационният труд завършва с формулиране на 7 извода, които адекватно отразяват получените резултати, и обобщават най-същественото от направените проучвания. В процеса на разработката дисертантът демонстрира усвоените способности за самостоятелни научни изследвания.

Дефинираните приноси са с оригинален характер и представят достойнствата и заслугите на труда.

Препоръчвам приносите да бъдат разделени на научно-теоретични и научно-приложни.

#### **Популяризиране на резултатите от дисертационния труд и наукометрични показатели**

Във връзка с дисертацията авторът представя 4 научни публикации. В 3 от публикациите е втори и последващ автор. Представена е 1 статия в българско списание, реферирано с световна база данни, с ИФ, в която Ивелин Илиев е първи автор. Резултатите

от проучванията са изнесени в 4 научни форума с постерни презентации, публикувани са в пълен текст и съответстват на заглавията в представения списък публикации. Докторантът има участие в научен проект по темата на дисертационния труд, финансиран по Фонд „Наука“ на МУ- Варна. Авторефератът е изготвен съгласно изискванията и отразява в синтезиран вид съдържанието на дисертацията. Препоръчвам в приложения списък с публикации и участия да се добавят и конкретните участия в научни форуми, свързани с темата на дисертационния труд.

### **Заключение:**

Дисертационният труд на Ивелин Илиев показва, че авторът притежава задълбочени теоретични познания и практическа подготовка по докторската програма и демонстрира умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания.

Считам, че разработката по обем, структура, съдържание, приноси резултати за фармацевтичната наука и практика, както и съобразно нейната оригиналност и актуалност, и публикуваната научна продукция, напълно удовлетворява качествените и количествени критерии за придобиване на ОНС „Доктор“ съгласно Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за приложението му и Правилника за развитие на академичния състав на МУ- Варна, което ми дава основание да дам **положителна** оценка и да предложа на уважаемите членове на Научното жури да присъдят на маг. фарм. Ивелин Росенов Илиев ОНС „Доктор“ по докторска програма „Фармацевтична химия“, в професионално направление 7.3. „Фармация“, област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“.

Доц. Анна Христова Тодорова, д.м.

Подпис:  .....

гр. Варна, 24.03.2023 г.