

РЕЦЕНЗИЯ

От **акад. Иван Георгиев Иванов, дбн**, ИМБ–БАН
относно конкурса за „Доцент“ в област на висше образование 4. Природни науки,
математика и информатика; професионално направление 4.2. Химически науки
(Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества)

1. Обща част

Конкурсът за „Доцент“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика; професионално направление 4.2. Химически науки (Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества) е обявен за нуждите на катедра „Химия“ при Природо-математическия факултет на Югозападния университет „Неофит Рилски“ в ДВ бр. 57/04.07.2023 г. Единствен кандидат е гл. асистент д-р Радослав Людмилов Чайров от същата катедра. Прегледът на документите показва, че процедурата по разкриване и обявяване на конкурса е спазена, а документите са изготвени съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ (ЗРАСРБ), Правилника за неговото приложение и вътрешните правилници на ЮЗУ.

2. Кратки биографични данни

Гл. ас. д-р Радослав Чайров е роден на 07.05.1985 г. Той е възпитаник на ЮЗУ „Неофит Рилски“. През 2009 г. завършва Природо-математическия факултет с ОКС „Бакалавър“ по специалност „Химия“, а през 2011 г. придобива и ОКС „Магистър“, специалност „Биологичноактивни вещества и лекарствени средства“. През 2017 г., след успешна защита на дисертация на тема „Синтез и анализ чрез HPLC на производни на противовирусни препарати“ (разработена под научното ръководство на проф. Иванка Станкова) придобива ОНС „Доктор“. След завършване на висшето си образование Р. Чайров е бил учител по химия, радиоводещ, химик-аналитик в Балканфарма АД (Актавис), асистент и гл. асистент в ПМФ на ЮЗУ.

3. Научни трудове

3.1. Общ преглед на научните трудове на кандидата

Гл. ас. Радослав Чайров е автор на общо **24** научни труда публикувани в списания индексирани от световните бази данни Web of Science и Scopus с IF или SJR, както и на 3 български патента. Трудовете му са цитирани досега (по данни на Research Gate) **58 пъти**. Резултатите от изследванията на кандидата са докладвани и на **20** национални и международни научни форуми. В конкурса за „Доцент“ Р. Чайров участва с **12** труда извън неговата докторска дисертация, които са цитирани повече от 30 пъти. В половината от тях той е първи автор.

Пет от статиите с ИФ са обединени в група „Статии еквивалентни на хабилитационен труд“, с което кандидата удовлетворява критериите на показатели от Група В (100 точки) от Правилника за прилагане на ЗРАСРБ.

Приемам за рецензиране всичките 12 труда, но не и резюметата на изнесените доклади и постери. Те обаче ще бъдат взети предвид при оформяне на крайната ми оценка за кандидата.

3.2. Оценка на подлежащите на рецензиране научни трудове

Научно-изследователската дейност на гл.ас. Радослав Чайров е свързана с фармацевтичната органична и биоорганична химия. Неговите усилия са насочени към създаване на нови лекарствени вещества за лечение на различни социално значими болести и изучаване на техните химични и фармакологични свойства.

Новите съединения са изследвани със съвременни средства и методи за химична структура, стабилност при физиологични условия и биологична активност. За последното са използвани адекватни *in vitro* тест-системи и експериментални животни.

Подлежащите на рецензиране научни трудове могат да се отнесат към три тематични групи: а) *Синтез и химична модификация на лекарствени вещества*; б) *Структурни изследвания на лекарствени молекули*; в) *Изследване на химична стабилност на лекарствени вещества*.

Новосинтезираните от Р. Чайров вещества с противовирусно действие, макар и някои от тях проявяват и съпътстващи фармакологични ефекти. Според техния биологичен ефект те биват *противохерпесни*, *противогрипни* и *анти-HIV* субстанции. От химична и фармакологична гледна точка обаче, те са принципно различни. Фактът, че геномът на херпесните вируси е двойноверижна ДНК, противохерпесните лекарства представляват модифицирани дезоксирибонуклеотиди предназначени да терминират ДНК синтезата. Този подход обаче е неприложим за потискане репликацията на грипните вируси, чиито геном е едноверижна РНК. Тук успешните лекарства са или инхибитори на невраминидазата (осигуряваща проникване на вируса в междуклетъчното пространство) или инхибитори на йонния канал M2, необходим за вътреклетъчната репликация на вируса. HIV-вирусите пък са ретровируси, което означава, че репликацията им преминава през междинна синтеза на ДНК с участието на вирусната обратна транскриптаза (ревертаза). Ето защо анти-HIV препаратите представляват инхибитори на обратната транскриптаза. Познавайки недостатъците на утвърдените днес антивирусни лекарства, гл. ас. Р. Чайров решава да модифицира някои от тях с цел да подобри фармакологичните им характеристики. Така той успява да създаде голям набор от аналози, чиято структура верифицира чрез ядрено магнитен резонанс и високоразделителна маспектрометрия.

Естерифицирайки ацикловир (ACV) с холева, хенодеоксихолева и дезоксихолева киселини Чайров създава три естера от които ACV-холатът има подобрена антивирусна активност в сравнение с ACV срещу HSV-1 и осем пъти по-висока активност срещу HSV-2, а ACV-хенодеоксихолатът е с шест пъти по-висока антивирусна активност срещу HSV-2. Не са така обнадеждаващи обаче резултатите от естерификацията на ганцикловир и пенцикловир със същите жлъчни киселини.

Четири статии са посветени на амидирането на амантадина и римантадина (M2 блокери на грипния вирус, прилагани също лечение на болеста на Паркинсон) с природни и неприродни аминокиселини. Д-р Чайров получава 19 аналози и изследва тяхната противовирусна активност спрямо грипния вирус А, щам H3N2. Той установява, че с най-висока активност и най-добри фармакологични характеристики се характеризира конюгата на римантадина с глицин. Богатият набор от съединения е позволил на кандидата да изследва също така връзката структура-активност за този клас съединения прилагайки сравнителен анализ на молекулярното поле (CoMFA) и метода на 3D-Quantitative Structure Activity Relations Relations (3D-QSAR).

В две други статии Чайров представя създаването на аналози на адамантана и римантадина с тиазолов пръстен и резултатите от изследването на противовирусната им активност спрямо грипния щам H1N1, както и срещу грам положителни (*Bacillus cereus*) и грам отрицателни (*Escherichia coli*) бактерии и гъби (*Yarrowia lipolytica* 3344). Производните на амантадина с ароматни аминокиселини пък са изследвани за антиоксидантна активност.

Р. Чайров подлага на химическа модификация и Абакавир (Ziagen), използван за лечение на ХИВ, като създава три естера с аминокиселините глицин,

глицилглицин, глицилглицилглицин. Един от тях (Gly-ABC) е показал ниска цитотоксичност, ниска митохондриална токсичност и висока анти-HIV-1 активност в МТ-4 клетки.

С цел подобряване на фармакологичните характеристики е модифициран и един от най-популярните препарати за лечение на болестта на Алцхаймер – Мемантинът. Според изследванията на Чайров, Val-мемантинът показва висока активност както срещу Грам-отрицателни, така и срещу Грам-положителни бактерии. β -Ala-мемантинът пък има добър ефект спрямо *Salmonella enterica*, Gly-Thiazole срещу Грам-положителни бактерии, а 4-F-Phe-мемантинът е ефективен при всички изследвани щамове микроорганизми. Той е най-обещаващият като нов антиинфекциозен терапевтичен агент срещу клинично значими бактерии при пациенти, страдащи от умерена до тежка деменция от типа на Алцхаймер.

4. Педагогическа дейност

Гл.ас. Р. Чайров е автор на 13 учебни програми за ОКС „Бакалавър“ и „Магистър“ по дисциплини с чието преподаване той е пряко ангажиран. Те са следните:

1. *Специализиран чужд (английски) език I и II част* - задължителна дисциплина в I курс, сп. „Химия“, „Мед. химия“, ПОХФ и ПОХЧП;
2. *Биологично активни вещества като хранителни добавки* - избираема дисциплина в III курс, сп. „Мед. химия“;
3. *Хроматографски методи* - задължителна дисциплина в III курс, сп. „Мед. химия“;
4. *Допинг средства и контрол* - избираема дисциплина в IV курс, сп. „Мед. химия“;
5. *Съвременни хроматографски методи* - магистратури „Химия е екология“ и „Биологично активни вещества и лекарствени средства“;
6. *Хроматография* - магистратура „Метрология в химията“.

Кандидатът има следната учебна заетост:

1. *Биоорганична химия* - задължителна дисциплина (30 часа лаб. упр.);
2. *Биохимия* - задължителна дисциплина (30 часа лаб. упр.);
3. *Химия на лекарствените средства* - задължителна дисциплина (15 часа лаб. упр.);
4. *Специализиран чужд (английски) език I и II част* - задължителна дисциплина (60 часа сем. упр.);
5. *Биологично активни вещества като хранителни добавки* - избираема дисциплина (30/15 часа);
6. *Хроматографски методи* - задължителна дисциплина (30/15 часа)
7. *Допинг средства и контрол* - избираема дисциплина (30/15 часа);
8. *Съвременни хроматографски методи* - магистратури „Химия е екология“ и „Биологично активни вещества и лекарствени средства“;
9. *Хроматография* - магистратура „Метрология в химията“.

Подготвените от него дипломанти и специализанти са 13.

5. Научни проекти

Гл.ас. Р. Чайров е участвал в разработването на **9** научно-изследователски проекти финансирани от ведомствени и национални източници, на **2** от които е бил ръководител.

6. Обобщена оценка

Обобщената оценка съгласно Правилника за прилагане на ЗРАСРБ в направление „Природни науки“ за академичната длъжност „Доцент“ е представена в долната таблица.

Показател	Изискуем минимум	Реален брой точки
А	50	50
В	100	100
Г	200	200
Д	50	60
Е	-	30
Общо	400	440

Заключение: Гл.ас. д-р Радослав Чайров е утвърден преподавател и изследвател в областта на Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества. От началото на своята научна кариера той е публикувал 24 научни труда в реномирани международни списания в индексирани от световните бази данни Web of Science и Scopus с IF или SJR, 12 от които е представил за участие в настоящия конкурс. Той е съавтор и в 3 български патента. Трудовете му са цитирани в световната литература повече от 50 пъти, а тези с които участва в конкурса са цитирани повече от 30 пъти. От представената по-горе таблица се вижда, че кандидатът удовлетворява напълно националните минимални критерии съгласно ЗРАСРБ за заемане на академичната длъжност „Доцент“ в професионално направление 4.2. Химически науки (Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества), което ми дава основание да препоръчам на уважаемото Научно жури и на Факултетния съвет на Природо-математическия факултет на ЮЗУ „Неофит Рилски“ да му я присъдят.

София
20.09.2023 г.

Рецензент:

/Акад. Иван Иванов/

REFeree REPORT

By Prof. Ivan Georgiev Ivanov, D.Sc.

Evaluation of candidates for the academic position of Associate Professor in the field of higher education 4. *Natural sciences, mathematics and informatics*, professional field 4.2. *Chemical sciences*, scientific specialty *Bioorganic Chemistry, Chemistry of Natural and Physiologically Active Substances* announced at the South-West University "Neophyte Rilski", Blagoevgrad (SWU)

1. General comments

The Associate Professor position in the field of higher education 4. Natural sciences, mathematics and informatics, professional field 4.2. Chemical sciences, scientific specialty "Bioorganic Chemistry, Chemistry of Natural and Physiologically Active Substances" is announced in State Gazette issue. 57/04.07.2023. The only candidate is Dr. Radoslav Chairov, Ph.D. from the same University. The overview of the presented documents shows that the procedure for announcing of the position has been complied with the requirements of the Law for Development of the Academic Staff of the Republic of Bulgaria (LDASRB) and the Rules for its implementation as well as with the internal rules and regulations of SWU.

2. Brief biographical data

Dr. Radoslav Chairov was born on 05/07/1985. He is a graduate of Neophyte Rilski University of Applied Sciences. In 2009, he graduated from the Faculty of Science and Mathematics(FSM) with a BS degree in chemistry, and in 2011 he obtained a MS degree in Biologically Active Substances and Medicinal Products. In 2017 he defended a PhD dissertation on "*Synthesis and analysis by HPLC of derivatives of antiviral preparations*", elaborated under the supervision of Prof. Ivanka Stankova. After graduation Dr. Chairov has occupied positions of teacher, radio presenter, analytical chemist at Balkanpharma AD (Aktavis), Assistant and Chief Assistant Professor in the FSM at SWU.

3. Research activity and scientific achievements

3.1. Overview of the candidate's scientific publications

Dr. Radoslav Chairov is the author of 24 scientific articles published in international journals indexed by the world databases Web of Science and Scopus with IF or SJR, as well as 3 patent applications. His papers have been cited so far (according to Research Gate) 58 times. The candidate's research results have also been reported at 20 national and international scientific forums. In the present competition Dr. Chairov participates with 12 selected scientific papers cited more than 30 times. In half of them he is the first author.

Five of the articles are combined in a group of papers designated as "Articles equivalent to habilitation work". Thus the candidate satisfies the criteria of Group B indicators (100 points) according to the LDASRB.

I accept all 12 papers for review except for the summaries of reports presented at scientific forums. The latter however will be taken into consideration when forming my final assessment.

3.2. Evaluation of the candidate's scientific achievements

The scientific and research activity of Dr. Radoslav Chairov is in the field of pharmaceutical organic and bioorganic chemistry. His efforts are focused on the creation of new medicinal substances for treatment of various socially significant diseases and studying their chemical and pharmacological properties. The new compounds were investigated with modern methods for structural analyses and studying their stability and biological activity.

The 12 selected scientific papers (subject to review) can be referred to three thematic groups: *a) Synthesis and chemical modification of medicinal substances; b) Structural studies of drug molecules; c) Study of chemical stability of medicinal substances.*

The newly synthesized substances by R. Chairov have antiviral effect. According to their biological effects, they can be classified as anti-herpes, anti-influenza and anti-HIV compounds. From chemical and pharmacological point of view they are fundamentally different. The fact that the genome of herpes viruses is double-stranded DNA, anti-herpes drugs are modified deoxyribonucleotides designed to terminate DNA synthesis. However, this approach is inapplicable for suppressing the replication of influenza viruses whose genome is single-stranded RNA. In this case the successful drugs are either inhibitors of neuraminidase (which allows the virus to enter the intercellular space) or inhibitors of the M2 ion channel, which is necessary for the intracellular virus replication. The HIV viruses are retroviruses, which means that their replication goes through intermediate DNA synthesis with the participation of a viral reverse transcriptase (revertase). That is why the anti-HIV drugs are reverse transcriptase inhibitors. Knowing the shortcomings of the today's antiviral drugs, Dr. Chairov decided to modify some of them in order to improve their pharmacological characteristics. Thus, he managed to create a large set of analogs, whose structure has been verified by nuclear magnetic resonance and high-resolution mass spectrometry.

By esterifying acyclovir (ACV) with cholic, chenodeoxycholic and deoxycholic acids, Chairov created three new esters of which ACV-cholate demonstrated improved antiviral activity against HSV-1 compared to ACV and showed eight times higher antiviral activity against HSV-2. Another ester, ACV-chenodeoxycholate, was six times more active against HSV-2. However, the results of the esterification of ganciclovir and penciclovir with the same bile acids were not so encouraging.

Four of Dr. Chairov's articles are devoted to the conjugates of amantadine and rimantadine (M2 blockers of the influenza virus, also used in the treatment of Parkinson's disease) with natural and non-natural amino acids. He obtained 19 analogs whose antiviral activity was tested against influenza virus A, strain H3N2. The results showed that the conjugate of rimantadine with glycine is the most active and with the best pharmacological characteristics. The set of new compounds has been also used for investigating of the structure-activity relationship by Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) and 3D-Quantitative Structure Activity Relationships (3D-QSAR) method.

Amantadine derivatives with aromatic amino acids have been investigated for antioxidant activity. Dr. Chairov has modified also Abacavir (Ziagen, used for treatment of HIV) to create three esters with the amino acids glycine, glycylglycine, glycylglycylglycine. One of them (Gly-ABC) showed low cytotoxicity, low mitochondrial toxicity and high anti-HIV-1 activity in MT-4 cells.

In order to improve its pharmacological characteristics, he modified Memantine (one of the most popular drugs for treatment of Alzheimer's disease) and showed that the Val-Memantine had high antibacterial activity against both Gram-negative and Gram-positive bacteria, β -Ala-Memantine was active against *Salmonella enterica*, Gly-Thiazole against Gram-positive bacteria, and 4-F-Phe-Memantine against all tested microorganisms.

The latter holds the most promise as a new anti-infective therapeutic agent against clinically relevant bacteria in patients suffering from moderate to severe Alzheimer dementia.

3. Pedagogical experience

Dr. R. Chairov is the author of 13 study programs for BS and MS students in disciplines with which he is directly involved in teaching. They are the following:

1. *Specialized foreign (English) language, parts I and II* – a compulsory discipline for the 1st year students (specialty "Chemistry", "Med. chemistry").
2. *Biologically active substances as food additives* - optional discipline for the III year students (specialty "Med. Chemistry").
3. *Chromatographic methods* - a compulsory discipline for the 3rd year students (specialty "Med. Chemistry").
4. *Doping means and control* - optional discipline for the 4th year students (specialty "Med. Chemistry").
5. *Modern chromatographic methods* – for MS students in "Chemistry is Ecology" and "Biologically Active Substances and Medicines".
6. *Chromatography* – for MS students in "Metrology in Chemistry".

Dr. R. Chairov has the following educational employment:

1. *Bioorganic chemistry* – a compulsory discipline (30 hours of lab instruction).
2. *Biochemistry* – a compulsory discipline (30 hours of lab instruction).
3. *Chemistry of medicinal products* – a compulsory discipline (15 hours of lab supervision).
4. *Specialized foreign (English) language I and II part* – a compulsory discipline (60 hours of seminars).
5. *Biologically active substances as food additives* - optional discipline (30/15 hours lectures/lab exercises).
6. *Chromatographic methods* – a compulsory discipline (30/15 hours).
7. *Doping substances and control* - an optional discipline (30/15 hours).
8. *Modern chromatographic methods* - for MS students in "Chemistry is Ecology" and "Biologically Active Substances and Medicines";
9. *Chromatography* - for MS students in "Metrology in Chemistry".

Dr. R. Chairov has supervised 13 BS and MS students and postgraduates.

4. Research projects

Dr. R. Chairov participated in 9 research projects financed by local and national sources in 2 of which he has been principal investigator.

5. Compliance with the minimum national and faculty requirements for holding the academic position Associate Professor

The official information concerning the fulfillment of the minimum national requirements according to Article 26 of LDASRB for the scientific area Natural Sciences is presented in the following table:

Indicator	Minimum requested	Real number of points
A	50	50
C	100	100
D	200	200

E	50	60
F	-	30
Sum:	400	440

Conclusion: Dr. Radoslav Chairov is an established teacher and researcher in the field of bioorganic chemistry, chemistry of natural and physiologically active substances. Since the beginning of his scientific career, he has published 24 scientific papers in peer reviewed international journals indexed by the world databases Web of Science and Scopus, 12 of which are presented in the current competition. He is a co-author in 3 Bulgarian patents. His articles have been cited in world literature more than 50 times, and those with which he participates in this competition have been cited more than 30 times. The above Table (see Paragraph 5) shows that the candidate fully satisfies the national minimum criteria according to the LDASRB for holding the academic position "Associate Professor" in the professional direction 4.2. Chemical Sciences (Bioorganic Chemistry, Chemistry of Natural and Physiologically Active Substances), which gives me reason to recommend to the esteemed Scientific Jury and the Faculty Council of the Faculty of Science and Mathematics of the Neofit Rilski State University to award it to him.

Sofia
20.09.2023 г.

Reviewer:

/Prof. Ivan Ivanov/