



РЕЦЕНЗИЯ

От Акад. Иван Георгиев Иванов, дбн, ИМБ – БАН

относно конкурса за “Професор” в област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.2. „Химически науки“, научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“ обявен за нуждите на Катедра “Медицинска химия и биохимия” при Медицинския факултет на ТрУ-Стара Загора

1. Обща част

Конкурсът за “Професор” в област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.2. „Химически науки“, научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“ е обявен в ДВ бр. 7 от 19.01.2018 г. Единствен кандидат в конкурса е доц. Живко Желязков Желев, дхн от същата катедра. Прегледът на документите показва, че процедурата по разкриване и обявяване на конкурса е спазена, а документите са изготвени съгласно изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение.

2. Кратки биографични данни

Доц. Живко Желязков Желев е роден на 23.07.1962 в гр. Стара Загора. Възпитаник е на Биологическия факултет на СУ „Св. Кл. Охридски“, който завършва през 1988 г. с магистърска степен по „Биохимия“. Като докторант на самостоятелна подготовка в катедра „Медицинска химия и биохимия“ при МФ на ТрУ-Ст. Загора, защитава дисертация за ОНС „Доктор“ по „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“ през 2010 г. След дипломирането си д-р Желев е бил на работа в Института по физиология при БАН (1988–1991 г.); Националния институт за авангардни индустриални технологии, Япония (2002–2007 г.); Центъра за молекулен имиджинг при Национален институт за радиологични изследвания, Япония (2007-2012 г.); Токийския университет, Япония (2011–2012 г.), а понастоящем е доцент в Катедра „Медицинска химия и биохимия“ при МФ на ТрУ-Стара Загора. На тези места той е заемал длъжности от изследовател, в началото на кариерата си, до ст. изследовател и доцент понастоящем. През 2017 г. доц. Желев защитава дисертация за придобиване на научната степен «Доктор на науките» по научната специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества”.

3. Научни трудове

3.1. Общ преглед на научните трудове

Доц. Желев е автор на **107 научни труда**, от които **66** са публикувани в списания с ИФ (**общ ИФ 435; индивидуален ИФ 103.312**); **20** са в международни списания без ИФ; **14** в сборници от конференции; **4** монографични глави; **1** монография и **2** са автореферати на двете му дисертации за „Доктор“ и „Доктор на науките“. В 31 от трудовете той е първи автор, в 39 – втори, а в останалите - от трети до последен автор. Трудовете му са цитирани досега повече от **1900 пъти**. Неговият **h-индекс е 21**, а след своята хабилитация е цитиран **853** пъти. Съавтор е на **10 японски патента**.

Представените в конкурса трудове са разпределени както следва: 14 са свързани с дисертацията му за ОНС „Доктор“, 25 - с дисертацията за „Доктор на науките“ и 34 са свързани с хабилитацията му за „Доцент“. След своята хабилитация доц. Желев е публикувал общо **34** научни труда с общ **ИФ 64.07**. От

последната група трудове 16 не са свързани с втората му докторска теза и от тях 10 са публикувани в списания с ИФ, а 6 - в реферирани списания без ИФ. Освен публикациите в периодични и монографични издания, доц. Желев е докладвал своите резултати и на 83 международни и национални научни форуми.

Приемам всичките трудове на кандидата като свързани с профила на конкурса, но съгласно изискванията на ЗРАСРБ, на рецензиране подлежат само тези извън двете докторски дисертации и хабилитацията му за доцент. Не подлежат на рецензиране и резюметата на докладите и постерите, които обаче ще бъдат взети предвид при оформяне на крайната ми оценка. В рецензията си ще визирам трудовете с оригиналната им номерация съгласно приложения списък.

В своята справка за приносите доц. Желев класифицира научните си приноси в 5 научни направления: *биопоносими наночастици и бионаноконюгати; нитроксидни производни; конвенционални лекарствени средства; генетични лекарствени средства и други приноси*, които намирам за обективни и адекватни.

Още като докторант д-р Желев разработва нови флуоресцентни сонди за био-медицински анализи, като например флуоресцентни наночастици конюгирани с растителни лектини за откриване на високодиференцирани левкемични лимфоцити; хибридизационна проба за FRET-анализ предназначена за селекция на антисенс-siRNA секвенции; QD-проби за *in vivo* имиджинг анализи и флуоресцентна микроскопия на живи клетки, както и за визуализиране на тумори в ранен стадий чрез флуоресцентен имиджинг и магнитно-резонансна томография (MRI); QD-проби за фотосенсибилизация на ракови клетки и др.

Фокусът на изследванията на доц. Желев във връзка с неговата дисертация за „Доктор на науките“ е приложението на нитроксидните радикали за диагностика на патологии, свързани с нарушения в проницаемостта на кръвоносните съдове и клетъчния редокс-статус. Тук той изучава свойствата на нитроксидите във физиологични течности, проникването им през клетъчни мембрани и кръвно-мозъчната бариера, динамиката на натрупване и освобождаването им от клетки и тъкани, фактори влияещи върху EPR и MRI сигналите и др. Изследванията му водят до разработването на нови методи за образна диагностика базирана на редокс-статуса на клетки, тъкани и органи и на нитроксид-усилените EPR и MRI сигнали. Така той за първи път осъществява маркиране на лекарствени средства с нитроксиди с цел неинвазивно проследяване на проникването им в клетките и преминаването им през КМБ. Така д-р Желев създава редица нови методи за визуализация, като тези за откриване на малки промени в проницаемостта на КМБ; за визуализиране на бъбречна, мозъчна и митохондриална дисфункции както и за визуализиране на тумори и индукция на оксидативен стрес.

Като мярка за високото качество и оригиналния характер на получените резултати е високият ИФ на списанията в които са публикувани неговите трудове, високият брой цитати и издадените японски патенти.

3.2. Оценка на подлежащите на рецензиране научни трудове

Подлежащите на рецензиране трудове могат условно да се разделят на две групи: а) *Оригинални/експериментални трудове* и б) *Обзорни статии*.

а) Оригинални/експериментални трудове

Повечето от оригиналните трудове на кандидата са посветени на приложението на „квантовите точки“ (quantum dots, QDs) за бележене на полимерни наночастици (полимерзоми), като средство за визуализация и транспорт на противотуморни лекарства, както и за картиране на туморни образувания. В

повечето от изследванията биологичният модел са безтимусни (голи) мишки с трансплантиран колоректарен карцином, а полимерзомите са въвеждани пасивно или чрез електропорация. При използване на полимерзоми с контролиран размер на частиците и флуоресцентно белязани с QD705, доц. Желев доказва, че електропорацията повишава ефективността на проникването им, което разкрива път за нова стратегия за химиотерапия на рака (№ 71). Кухи полимерзоми базирани на хитозана и белязани с QD705 са открити както в лимфните възли, така и в солидни тумори, което ги представя като подходящо средство за картиране на лимфни възли и за въвеждане на химиотерапевтици в туморната тъкан. Д-р Желев определя полуживота на полимерзомите *in vivo* на около 6 ч за кръвния ток и 11 ч за туморната тъкан. Оттук той прави извода, че наночастиците са подходящи както за картиране на лимфни възли, така и за доставяне на противотуморни лекарства (№ 76, 77). В труд № 79 е осъществена визуализация на проникването на флуоресцентните наночастици доставени пасивно или чрез електропорация. Изследвана е тяхната фармакокинетика с цел да се оцени възможността за локално повишаване на концентрацията на противоракови лекарства в тумори при комбинирано третиране с мултимодални наночастици и електропорация (№ 79). Изследвано е и преразпределението на флуоресцентните наночастици в туморната тъкан с цел да се избегнат артефакти от прилагането на електропорация свързани с акумулирането на такива частици (№ 78). В резултат на проведените изследвания е направен извода, че електропорацията с изолирани електроди е подходяща за 3D въвеждане на лекарства в солидни тумори, което разкрива път за нова терапевтична стратегия за тяхното лечение, базирана на комбинираното приложение на дългоциркулиращи наночастици и електропорация. При въвеждане на нанохидрогел натоварен с QD705 и магнезии в солидни тумори е показано по-ефективно проникване в тумора при електропорация, което вероятно се дължи на повишения пермеабилитет на кръвоносните съдове. Резултатите са добре документирани и визуализирани по флуоресценция, MRI (№ 80) и чрез конфокална микроскопия, която позволява да се оцени и жизнеността на клетките (№ 81). Изследвайки ефективността на натоварването на хитозан-базирани полимерзоми с флуоресцентни контрастни субстанции или конвенционални органични багрила и контролираното им освобождаване от полимерния матрикс в туморните клетки, кандидатът прови извода, че те са подходящи за доставяне на лекарствени препарати, а също и за визуализация на освобождаването им *in vivo* (№ 88).

По-различна е тематиката на експериментални трудове № 86, 87 и 89. В първия от тях доц. Желев представя резултатите си от изследването на усиливащото действие на супероксидния радикал върху контраста на MRI при живи клетки и моделни системи в присъствие и отсъствие на хидроксидни контрастни вещества, дължащи се на намаляване на релаксационното време T1. За целта той индуцира свръхпродукция на супероксидни радикали чрез третиране на клетки с ротенон (инхибитор на комплекс-I в митохондриалната дихателна верига) и 2-метокси естрадиол (инхибитор на супероксид дисмутазата). Получените резултати разкриват нови възможности за приложение на MRI във функционален аспект, т.е. за изследване на метаболитната активност на клетки при свръхпродукция на супероксид, както и при нарушен баланс между супероксида и водородния пероксид (№ 86). Такива изследвания са проведени в труд № 87, където се изучава ефекта на мултитаргетни лекарствени комбинации върху растежа на колоректален карцином и техния импакт върху съотношението онкогенни/онкосупресивни ROS. По-важните изводи са, че колоректалния рак поддържа постоянно доминиране на

онкогенни ROS пред онкосупресивните, както и че противотуморният ефект на тройната комбинация EF24/SN38/мелатонин се съпътства от понижени онкогенни и повишени онкосупресивни ROS. Това означава, че съотношението между тях може да бъде използвано като индикатор за оценка на комбинираната химиотерапия. На комбинираната терапия е посветен и труд № 89, където е изследван ефекта на комбинациите от витамини С и К върху редокс статуса на левкемични и нормални лимфоцити и техния сенсibiliзиращ ефект към различни антиракови лекарства. Заключение е, че левкемичните лимфоцити са много по-чувствителни към комбинираната терапия с прилагане на витамини С и К3.

б) Обзорни статии.

Обзорните статии на кандидата са посвеени на актуални проблеми на онкометаболизма, химиотерапията на рака и значението на свободните радикали в медицината. На резистентността към imatinib (glivec) при лечение на левкемия е посветен труд № 91, а резистентността към imatinib при хронична миелоидна левкемия е интерпретирана в светлината на сложните взаимодействия между тирозинкиназите Abl и Bcr-Abl, протеинкиназа С и теломеразата (№ 92). Механизмите на действие и предимствата на nilotinib срещу imatinib са разгледани задълбочено в труд № 98.

На флуоресцентните QD, открили нова ера в биосензорите е посветен труд № 95, а проблемите на флуоресцентната диагностика и тяхното решаване чрез използването на нанофлуорофори са разгледани изключително задълбочено в публикации № 97 и 99. Митохондриалните дисфункции и дисбаланса в редокс-системите са разгледани в качеството им на диагностични маркери за така наречените „свободнорадикалови болести“ (№ 105), а ефекта на витамините Е и С върху пост-трансплантната атеросклероза е описан в труд № 90.

Трудове № 90 (Zhelev and Bakalova) и № 91 (Bakalova, Zhelev and Ohba) са публикувани в едно от най-престижните медицински списания - Lancet (ИФ 47.831), а останалите – в такива уважавани журналы като Biochemical Pharmacology (ИФ 4.581), Expert Review of Molecular Diagnosis (ИФ 3.100), Cancer (ИФ 5.997) и Anticancer Res. (ИФ 1.937).

4. Педагогическа дейност

Според представената от Учебния отдел на МФ при ТУ-Ст. Загора справка, доц. Ж. Желев има 5 години и 10 месеца преподавателски стаж. Той е участвал в обучението по „Биохимия“ на студенти от специалностите „Медицина“ и „Акушерка“, като е изнасял лекции и е провеждал упражнения на български език и английски език с годишен хорариум до 372 учебни часа. Към документите по конкурса е представена и справка за осигурена преподавателска дейност свързана с обучението на студенти от специалностите „Медицина“ („Химия“ с хорариум 50/50 часа и „Физиологично активни вещества“ с хорариум 10/15 часа), „Медицинска рехабилитация и ерготерапия“ („Биоорганична химия“ – 15/15 часа) и „Социални сѐйности“ („Опазване на околната среда“ – 30/20 часа).

Доц. Желев е съавтор на едно учебно пособие („Свободно-радикални процеси и антиоксидантна защита“) и е участвал в разработването на учебни програми, конспекти и практически курсове по дисциплините „Клетъчна енергетика и молекулни механизми на клетъчните патологии“, „Молекулни механизми на клетъчните функции“, „Медицинска биофизика“, „Нанотехнологии

за биомедицинска диагностика и терапия“, „Аналитични и бианалитични методи“.

В допълнение на казаното, доц. Желев е бил научен ръководител и на двама успешно защитили докторанти на Тракийския университет – по „Биоорганична химия“, и научен консултант на дипломанти, докторанти и специализанти по „Биоорганична химия“ и „Фармация“ в Япония.

5. Научни проекти

Съгласно представената справка, доц. Желев е участвал в разработването на 12 научно-изследователски проекти, на 5 от които той е бил ръководител, а в останалите – член на работния колектив. От разработваните проекти 7 са финансирани от японски фондации и 5 от фонда на ТрУ-Стара Загора.

6. Експертна, организационна и представителна дейност

Доц. Ж. Желев е уважаван български учен, който заради своя авторитет е изпълнявал различни експертни дейности на национално и международно ниво. Той е член на Japanese Society for Molecular Imaging и е канен да рецензира научни статии за престижни научни списания като Bioconjugate Chemistry, Journal of Biomedical Nanotechnology, Journal of Physical Chemistry, Langmuir и др. Бил е член на комитети за финансиране на научни проекти към Japanese Science and Technology Agency.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: От началото на своята научна кариера досега доц. Живко Желев работи в изключително интересна научна област, намираща се на границата между науките биохимия, биоорганична химия, биофизика, онкология, образна диагностика и фармакология. По пътя на своето професионално изграждане той е добил широк научен кръгозор и безценни знания и опит, благодарение на който е генерирал оригинални научни идеи в една изключително трудна за работа интердисциплинарна област. Днес той е международно признат и уважаван учен със завидна наукометрия. Доц. Желев е автор на 107 научни труда, публикувани в едни от най-реномираните международни списания с общ ИФ 435, които са цитирани досега над 1900 пъти. Неговият индивидуален ИФ е 103.312, а h-индексът му е 21. Съавтор е на 10 японски патента, три от които са патенти за биотехнологични продукти. В своята професионална кариера доц. Желев се е развивал комплексно като много добър изследовател, университетски преподавател и мениджър в науката. Освен че е генератор на научни идеи, той успява да осигури и финансиране за тяхната реализация. Трябва да призная, че в дългогодишната си професионална и експертна дейност рядко ми се е случвало да оценявам кандидат, чийто научни показатели многократно надвишават изискванията на ЗРАСРБ за заемане на академичната длъжност „Професор“, поради което убедено препоръчам на Научното жури определено да проведе настоящия конкурс и на Факултетния съвет на Медицинския факултет и Академичния съвет на Тракийския университет да му я присъдят.

София
09.05.2018 г.

Рецензент:



/Акад. Иван Иванов/