

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. дхн Илия Благоев Рашков, чл.-кор. на БАН

на материалите, представени за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност „професор“ по научната специалност Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества; професионално направление 4.2. Химически науки; област на висшето образование: 4. Природни науки, математика и информатика към катедра „Медицинска химия и биохимия“ на Медицинския факултет на Тракийския университет, Стара Загора, обявен в ДВ бр. 7/19.01.2018 г.

Единствен кандидат в конкурса е доц. дн Живко Желязков Желев от катедра „Медицинска химия и биохимия“ на Медицинския факултет. Кандидатът е представил всички документи съгласно Правилника за развитието на академичния състав в Тракийския университет – Стара Загора.

Доц. Желев е завършил СУ „Св. Климент Охридски“ с бакалавърска степен по „Молекулярна и функционална биология“ през 1988 г. и магистърска степен със специализация „Биохимия“ през 1989 г. През 2010 г. е придобил ОНС „Доктор“ по научната специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“. През 2017 г. Медицинският факултет на Тракийския университет – Стара Загора е присъдил научната степен „Доктор на науките“ по „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“ (специалността и на настоящия конкурс) на доц. Желев.

Доц. Желев е заемал академичната длъжност специалист-биолог в Института по физиология, БАН (1988-1991) и е провеждал научни изследвания във реномирани академични звена в Япония в периода 2002-2012 г. като изследовател, гост-изследовател и старши научен сътрудник последователно в Националния институт за авангардни индустриални технологии (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, AIST), Центъра за молекулярна визуализация (Molecular Imaging Center), Националния институт за радиологични изследвания (National Institute of Radiological Sciences, NIRS), и Токийския университет. От началото на 2012 г. е доцент по „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“ в Тракийския университет – Стара Загора, където работи и досега в катедра „Медицинска химия и биохимия“ на Медицинския факултет.

Доц. Желев е автор на **100 статии** (**66** от тях - в списания с импакт фактор), на **4** глави от книги, и **една** монография. Доц. Желев е първи автор на 30 от статиите и на монографията и втори автор на 39 от статиите. От статиите **34 са след конкурса за доцент** и **16** от тях не са включени в дисертацията за

присъждане на научната степен „доктор на науките”. Десет от последните 16 са в списания с импакт фактор.

Доц. Желев е представил **83** резюмета от участия в научни конференции, публикувани в сборници; **28** от тях са след конкурса за доцент.

Доц. Желев е съавтор на **10 патента**, регистрирани в Япония. Доц. Желев е участвал в изпълнението на **12** научноизследователски проекти, в **5** от тях - като ръководител. Проектите са финансирани главно от японски организации; **4** са финансирани от Фонда за научни изследвания на Тракийския университет. Четири от научните проекти са след конкурса за доцент.

Общият импакт-фактор на трудовете на доц. Желев е 435, индивидуалният му импакт-фактор е 103, импакт-факторът на публикациите след конкурса за доцент - 64.

Научните трудове на доц. Желев са **цитирани над 1900 пъти**; цитиранията **след конкурса за доцент са над 850**. **H-индексът (Web of Science) на доц. Желев е 21**.

Учебно-преподавателска дейност

Към 14.02.2018 г. доц. Желев има 5 години и 10 месеца общ преподавателски стаж в Тракийския университет, където той води **(i)** част от лекционен и практически курс по учебната дисциплина „Биохимия” на студенти първи и втори медицински курс (обучение на български и на английски език); **(ii)** лекционен курс по учебната дисциплина „Биохимия” на студенти първи курс, (специалност „Акушерка”). Той участва и в семестриалните изпити по „Биохимия”.

Доц. Желев е научен ръководител на двама успешно защитили докторанти в Тракийския университет, специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества”. Той е лектор и научен консултант на дипломанти, докторанти и специализанти на следдипломна квалификация в Япония (специалностите „Биоорганична химия и фармация”).

В представените от доц. Желев учебни материали е включено учебното помагало **„Свободно-радикалови процеси и антиоксидантна защита“** – специализиран курс за студенти по медицина и фармация (помощни материали за семинарни занятия и практикум), издадено 2011 г. в съавторство с Р. Бакалова и Ичио Аоки. След темите за свободните радикали и активните форми на кислорода и липидната пероксидация, в помагалото са разгледани и антиоксидантни системи за защита от свободно-радикалови процеси и от липидна пероксидация. Представени са механизми за генериране на активни форми на кислорода в организма. Завършваща е темата за стабилните свободни радикали и тяхното приложение в образната диагностика с

използване на **ЕПР спектроскопия** – област, в която **доц. Желев е изявен и международно утвърден специалист**. Помагалото може да се използва и за обучение по биология и молекулярна биология, биоорганична химия и аналитична химия.

Доц. Желев е съставил учебни програми за обучение на студенти:

(i) лекции по свободно-избираемата дисциплина **„Клетъчна енергетика и молекулни механизми на клетъчните патологии“** за специалността „Медицина“ на Медицинския факултет на Тракийския университет;

(ii) лекции, семинарни занятия и лабораторни демонстрации **„Молекулни основи на клетъчните функции“** - избираем курс за «Медицина» на Медицинския факултет на СУ „Св. Климент Охридски“, и

(iii) лекции, семинарни и практически упражнения по **„Медицинска биофизика“** - задължителен курс по „Био- и медицинска информатика“ на ФМИ на СУ „Св. Климент Охридски“.

В рамките на проект по ОП „Развитие на човешките ресурси“ – „Подкрепа развитието на докторанти, постдокторанти, специализанти и млади учени“ (2012/2013) доц. Желев е водил курса **„Нанотехнологии за биомедицинска диагностика и терапия“** за докторанти и пост-докторанти на Медицинския факултет на Тракийския университет и Института по полимери на БАН.

В периода 2003-2007 г. по време на работата си върху провеждането и подобряването на съвременни аналитични и биоаналитични методи като изследовател **в Япония** доц. Желев е участвал в обучението на студенти и в изготвянето на практикум с подробно описание на експерименталната практика по **„Аналитични и биоаналитични методи“**. В допълнение към богатия си експериментален опит и обширните си познания по редица аналитични и биоаналитични методи **доц. Желев има и оригинален принос в тяхното развитие**. Доц. Желев е разработил **четири оригинални метода** – два от тях, отнасящи се за анализ на активността на теломераза, са публикувани в авторитетни списания (публикации № 35 и 51), **два са защитени с японски патенти** - (i) за Уестърн блот (Western blot) анализи на основата на квантови точки и (ii) за микроскопски анализи и анализи с поточна цитометрия с използване на конюгати квантови точки/лектин. **Без съмнение, обучението, което доц. Желев провежда, е на много високо равнище и отразява съвременните тенденции на развитие с акцент приложение на нанотехнологиите.**

Научно-изследователска дейност

Научно-изследователската дейност на доц. Желев е насочена към актуални области на биоорганичната химия и химията. Неговите изследвания са свързани с използването на синтетични и природни

физиологично активни вещества за биомедицината при диагностика и терапия. Наред със задълбоченото изучаване на връзката химична структура/биологичен ефект, доц. Желев използва **нови наноматериали и разработва нови методи за биомедицинска диагностика.**

В изследователската си дейност доц. Желев е използвал умело богат набор от подходящи методи – химични, физикохимични, биохимични, спектроскопски. Възможността за провеждане на *in vitro* и *in vivo* изследвания в елитни изследователски центрове, снабдени с мощна съвременна апаратура, го е изградила като признат експерт в областта на образната диагностика.

Приемам начина, по който той е оформил справката за приносите си с оригинален характер извън дисертационните трудове и по-надолу ще се спрат накратко на по-важните от тях (в скоби посочвам номерата на статиите след хабилитацията на кандидата).

I. БИОПОНОСИМИ НАНОЧАСТИЦИ И БИОНАНОКОНЮГАТИ (охарактеризиране и приложение за биомедицинска диагностика и терапия)

Изработен е задълбочен и обширен систематичен преглед и анализ на статии, публикувани в реномирани научни издания върху методите за синтез на квантови точки като ново поколение флуорофори за експерименталната и предклинична флуоресцентна образна диагностика на биологични обекти. Разгледани са перспективите за развитие на тази област като обвиването на квантовите точки с биопоносими олигомерни и полимерни обвивки и конюгирането им с биоорганични лиганди и използването им за биомедицинска диагностика и терапия. (97 и 99)

Разработени са белязани с квантови точки наночастици на основата на химично модифициран хитозан или декстран. Изследвано е пасивното и електроиндуцираното им проникване в солидни тумори на експериментални животни, визуализирано *in vivo* чрез флуоресцентна образна диагностика и магнитно-резонансна томография. Получените наноматериали са обещаващи носители за използване като системи за молекулярна визуализация и за доставяне на лекарствени вещества в тераностиката. (71, 76-81, 88)

II. НИТРОКСИДНИ ПРОИЗВОДНИ (връзка между химична структура и биологичен ефект; приложение за биомедицинска диагностика с електронен парамагнитен резонанс и магнитно-резонансна томография)

Предложена е оригинална концепция за природата на функционалната магнитно-резонансна томография. (fMRI). За нейна основа са послужили изследванията на доц. Желев върху нитроксид-усилената магнитно-резонансна томография, описани в дисертационния му труд за присъждане на научната

степен "доктор на науките". Изяснена е ролята на супероксидния радикал върху динамиката на сигнала на нитроксид-усилената магнитно-резонансна томография. Хипотезата е подкрепена с експериментални данни за свръхпродукцията на супероксидни радикали в живи клетки, индуцирана чрез третиране с ротенон (инхибитор на Комплекс-I на митохондриалната дихателна верига) и 2-метокси естрадиол (инхибитор на супероксид дисмутаза). В присъствие на нитроксидни сонди интензитетът на сигнала в третираните клетки е 30-40% по-висок от този в нетретираните клетки или клетъчни култури. При това супероксидът, за разлика от водородния пероксид, повишава интензитета на T1-контрастния МРТ сигнал на мито-ТЕМРО. **Получените от доц. Желев резултати допринасят за изясняване на молекулните механизми на важни патологични процеси посредством функционалната магнитно-резонансна томография.** Те разкриват нови перспективи като детектиране на метаболитна активност при свръхпродукция на супероксид, както и при нарушения на баланса между супероксида и водородния пероксид. **Това е важно при изясняване на механизмите на много патологични процеси: канцерогенеза, невродегенерация и атеросклероза.** (№ 86)

III. КОНВЕНЦИОНАЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА *(връзка между химична структура и биологичен ефект)*

Доц. Желев е представил оригинална хипотеза, обясняваща развитието на резистентност към анти-левкемичното лекарство средство Glivec (пациенти с хронична миелоидна левкемия). За целта е изследвана анти-пролиферативната активност на Glivec върху изолирани клетъчни линии при различни дози на третиране при хипотеза, основана на взаимната сигнализация между три ключови ензима, отговорни за пролиферацията на левкемичните клетки – bcr-abl тирозин-киназа, теломераза и протеин-киназа C. **За първи път е показано, че подпороговите дози на Glivec могат да доведат до активиране на теломеразата и ускоряване на клетъчната пролиферация, което е от изключителна важност за експерименталната и за клиничната практика.** (№ 98)

IV. ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА НА ГЕННА ОСНОВА *(олигонуклеотиди и малки интерфериращи РНК-и: охарактеризиране и приложение за терапевтични цели)*

Оригинален е приносът на доц. Желев към разбирането на потенциалните механизми на хронична миелоидна левкемия. За първи път от него и съавтори е показано, че инхибирането на синтеза на bcr-abl тирозин-киназата с антисенс-олигонуклеотиди повлиява активността на два ключови протеина, отговорни за регулацията на теломеразната активност в левкемичните лимфоцити. **Това е изследване с потенциал за клинично**

развитие, насочен към нови стратегии за комбинирана терапия на хронична миелогенна левкемия. (№ 98, обзор)

V. ДРУГИ НАПРАВЛЕНИЯ (антиоксиданти; редокс-модулатори; оксидативен стрес; нови методи за биомедицинска диагностика)

Тук искам да обърна внимание на систематичното изследване на противораковото действие на набор от 15 лекарствени средства (конвенционални и ново поколение) и 8 редокс-модулатора, самостоятелно или в комбинация. **Доц Желев изследва ефекта от многоцелеви комбинации върху съотношението "онкогенни"/"онко-потискащи" активни форми на кислорода - решаващ фактор за стартирането на канцерогенеза.** Нитроксид-усилената магнитно-резонансна томография е използвана като ценен инструмент за анализиране на това съотношение. **Получените резултати са от значение за разработването на ефективни терапевтични стратегии.** (№ 87, 89)

Критични бележки и препоръки

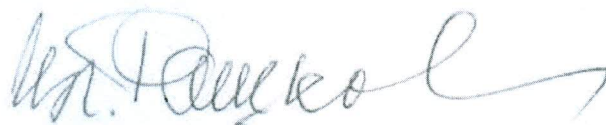
В «Нанотехнологии за биомедицинската диагностика» на места е използвано погрешното **водоразтворими наночастици [water-soluble quantum dots**, виж например W.W.Yu, Biochemical and Biophysical Research Communications, 348: 781-786 (2006)] вместо правилното **стабилни във вода дисперсии от наночастици**. Един погрешен термин не може да бъде „еквивалентен” на верния (стр.63). С каквито и да е силно хидрофилни олигомерни обвивки да бъдат покрити наночастиците, те са неразтворими във вода. В допълнение, тъкмо тази неразтворимост възпрепятства свързаните към тях с химични връзки олигомери (например полиетиленгликоли) да не се разтворят във водната фаза.

Позволявам си да препоръчам в бъдещите си трудове, отнасящи се за системи, включващи полимери, доц. Желев да обърне повече внимание на тяхната полимерна природа, както и на молекулномасовите им характеристики. Те имат изключително важна роля за спецификата при действието им. Например в труд № 88 липсват сведения за молната маса на хитозана и за степента на деацетилирането му, не е обсъден проблемът за преодоляване на хемостатичното действие на хитозана.

Заклучение

Анализът на документите и трудовете, представени от доц. Живко Желев - единствен кандидат в конкурса за академичната длъжност „Професор”, обявен в ДВ, бр. 7/19.01.2018 г. за нуждите на катедра „Медицинска химия и биохимия” на Медицинския факултет на Тракийския университет, Стара Загора, показва,

че доц. Желев е компетентен преподавател и висококвалифициран международно признат изследовател. Преподавателската и научноизследователската дейност на доц. дн ЖИВКО ЖЕЛЕВ и документите, представени от него за участие в конкурса, отговарят на условията и реда за заемането на академична длъжност „професор“, определени от ЗРАСРБ, Правилника за приложението му, и от Правилника за развитието на академичния състав в Тракийския университет – Стара Загора. Давам **положителна оценка** и си позволявам да препоръчам на Научното жури да предложи на Факултетния съвет на Медицинския факултет на Тракийския университет – Стара Загора **ДОЦЕНТ ЖИВКО ЖЕЛЯЗКОВ ЖЕЛЕВ, ДОКТОР НА НАУКИТЕ** да бъде избран на академичната длъжност „професор“ към Тракийския университет по професионално направление 4.2. Химически науки и научната специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“.



17.05.2018
гр. София

проф. дхн Илия Благоев Рашков, чл.-кор. на БАН