



РЕЦЕНЗИЯ

по конкурс: за получаване на академичната длъжност „професор“ по научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“ в професионално направление „Химически науки“ - 4.2; за нуждите на Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински факултет, Тракийски университет, обявен в ДВ, бр. 7/19.01.2018 г.

Кандидат: Доц. дхн Живко Желязков Желев, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора

Рецензент: Проф. дхн Веселина Георгиева Гаджева, Медицински факултет, Тракийски Университет, Стара Загора

1. Лични и професионални данни за кандидата

Единственият кандидат в конкурса Доц. дхн Живко Желязков Желев е роден на 23.07.1962 г. в гр. Стара Загора. Завършва висше образование през 07.1988 г. – Биологически факултет, Софийски университет „Св. Св. Кл. Охридски“, София, бакалавърска степен по „Молекулярна и функционална биология“ и магистърска степен по „Биохимия“. За кратък период от време 09.1988 г. – 04.1991 г. е работил в България като специалист-биолог, Институт по физиология, БАН, София. В продължение на 10 години е работил в Япония 04.2002г.– 03.2012г. като е заемал следните длъжности: JSPS Fellowship (Invitation Program), Национален институт за авангардни индустриални технологии (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, AIST); изследовател и гост-изследовател в Национален институт за авангардни индустриални технологии (AIST); Senior Researcher в Център за молекулярен имиджинг (Molecular Imaging Center), Национален институт за радиологични изследвания (National Institute of Radiological Sciences, NIRS); гост-изследовател в Токийски университет (The University of Tokyo), Япония.

В периода 11.2008–11.2010 г. е докторант на самостоятелна подготовка в катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора на тема “Разработване на хибридни нанопроби чрез модифициране на флуоресцентни нанокристали с биоорганични лиганди и прилагането им за биомедицински анализи и фотосенсибилизация” с научен ръководител проф. дхн Веселина Гаджева. През 11. 2010 г. получава ОНС „Доктор“ по „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“ след успешна защита на дисертационния труд пред СНС по Фармация на ВАК.

От 04.2012г. е доцент в катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора. През 07. 2017 г. получава научна степен „Доктор на науките“ по „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“ след защита на дисертационен труд на тема: "Нитроксидните радикали като контрастни субстанции за диагностика на патологии, свързани с нарушения в проницаемостта на кръвоносните съдове и клетъчния редокс-статус" в Медицинския факултет на Тракийския университет.

2. Общо описание на наукометричните показатели за представените материали

За участие в конкурса Доц. Живко Желев представя списък от общо 107 заглавия разпределени както следва: Автореферати – 2; Монографии – 1; Глави от книги – 4; Статии в списания с импакт-фактор – 66; Статии в реферирани списания без импакт-фактор – 20; Статии в сборници от конференции – 14. Трудовете след конкурса за доцент са 34, от които с импакт фактор 12. В голяма част от публикациите доц. Желев има водеща роля - като първи (или кореспондиращ) автор – 32 и като втори автор – 39. Давам висока оценка на качеството на публикационната дейност на Доц. Желев. Резултатите от научноизследователската дейност са публикувани в авторитетни международни списания с висок импакт фактор като: Nature Biotechnology, IF – 41.667; Anal. Chem., IF – 6.320; Cancer, IF – 5.997; Bioconjugate Chemistry, IF – 4.818; FEBS Lett., impact factor – 3.623; Arch. Biochem. Biophys., impact factor – 3.165; Cancer Chemother. Pharmacol., IF – 2.737; Electrophoresis, IF – 2.744; Anticancer Res., IF – 1.937; Gen. Physiol. Biophys., IF – 1.170; J. Nanosci. Nanotechnol., IF – 1.483 и др.

Общият ИФ на публикациите (по JCR2016) е 435.00 и индивидуален импакт-фактор – 103.31. Импакт-фактор на публикациите след конкурса за доцент – 64.07.

Приложен е списък на постери и доклади, представени на международни и регионални научни конференции с общо 111 участия. За периода от 2012 г. са 28 участия.

Резултатите от изследванията на доц. Ж. Желев са предизвикали сериозен отзвук от страна на специалисти в чужбина и у нас, което проличава от броя на цитиранията на неговите трудове. В приложената справка са представени част от над 1900 цитирания на общ брой цитирани статии 62. Забелязаните цитирания след конкурса за „доцент“ са 853 на общ брой цитирани статии 57. h-индекса по Web of Science е 21. Голяма част от разработките са защитени с патенти (10 патента регистрирани в Япония). Според наукометричните критерии за заемане на длъжността „професор“ в Медицински факултет от ПРАС на Тракийски факултет са необходими общ брой 55 публикации (27 след длъжността „доцент“, 12 с IF) и 60 цитирания.

Доц. Желев е бил ръководител на 4 международни проекта: един финансиран от Японската агенция за наука и технологии и 3 финансирани от Президента на

Националният институт за радиологични изследвания на Япония. Участвал е като ръководител и участник в 7 други проекта: един финансиран от Националния институт за радиологични изследвания на Япония и 6 финансирани от бюджетната субсидия за научни проекти на Тракийски университет.

3. Преценка на кандидата като преподавател.

Доц. Живко Желев работи като университетски преподавател от 02. 2012 г. след спечелен конкурс за „доцент“ в катедра „Химия и биохимия“, Медицински факултет на Тракийски университет. От представената справка за учебна натовареност се вижда, че годишната му учебна натовареност варира между 178 и 372 часа. Той води части от лекционен и практически курс по биохимия със студенти специалност „Медицина“ I и II курс на български и английски език и лекционен курс по биохимия със студенти специалност „Акушерка“.

Доц. Ж. Желев е бил научен ръководител на 2 докторанти, които успешно са защитили. Съавтор е на 1 учебно пособие за студенти (без ISBN и рецензенти. Участвал е в изготвянето на учебни програми за студенти - една самостоятелна и две в съавторство (одобрени от съответните Факултетни съвети).

4. Преценка на научноизследователската дейност на кандидата.

Научноизследователската и научноприложната дейност на Доц. Живко Желев е много разнообразна, но е свързана с разрешаване на актуални и значими за човешкото здраве проблеми. Неговите научни разработки основно са в следните области: синтез, характеризирание и приложение за биомедицинска диагностика и терапия на биопоносими наночастици и бионаноконюгати; изследване връзката между химична структура и биологичен ефект на нитроксилни радикали и тяхното приложение за биомедицинска диагностика с ЕПР и MRI; изследване на връзката между химичната структура и биологичния ефект на лекарствени средства и др. като оксидативен стрес, антиоксиданти, редоксмодулатори.

За реализиране на тази изследователска дейност доц. Желев е натрупал много теоретични знания в различни области на химията и биохимията, развил е практически умения, използвайки съвременни методи и инструментална техника:

Химични методи: синтез на наночастици; опаковане на наночастици в биопоносими органични обвивки; конюгиране на наночастици с биоорганични лиганди; конюгиране на олиго-ДНК и малки интерфериращи РНК-и с органични молекули (малки пептиди, олигозахариди, амини и др.); синтез на спин-белязана нитрозоурея; хроматография (тънкослойна; гел; колонна; афинитетна и др.); спин-ултрафилтрация; диализа; електрофореза; динамично разсейване на светлината и др.

Методи за имиджинг диагностика: ЕПР-спектроскопия; флуоресцентна конфокална микроскопия; магнитно-резонансна томография; спектрофотометрия; спектрофлуориметрия; хемилуминесцентна спектроскопия; флуо-цитометрия и др. Биохимични методи: RT-PCR; имуноблот-анализ; електрофореза (гел, микрочип и др.); ELISA-тестове; тестове за цитотоксичност; електрофоретични, хроматографски, спектрофотометрични, спектрофлуориметрични и хемилуминесцентни анализи на ензимни активности, продукти на липидната пероксидация, антиоксиданти, прооксиданти и др.; култивиране на клетки; изолиране и фракциониране на субклетъчни фракции; изолиране и фракциониране на белтъци и нуклеинови киселини и др.

5. Оценка на научните и научноприложни приноси.

Научните и научноприложните приноси от разработките на доц. Ж. Желев могат да бъдат обобщени в пет основни направления: I. Биопоносими наночастици и бионаноконюгати II. Нитроксидни производни III. Изследване на лекарствени средства IV. Други направления.

Трудовете по първото направление са свързани със създаване на нови биологично-активни нанохибридни проби, на основата на наночастици за флуоресцентна и мултимодална имиджинг диагностика чрез капсулирането им в биопоносими органични обвивки и конюгирането им с биоорганични лиганди и биомакромолекули. Една част от трудовете по това направление са включени в дисертационния труд за ОНС „доктор“.

Приносите по това направление извън дисертационния труд са свързани с разработване на оригинални методи, повечето от които защитени с патенти:

- за синтез на флуоресцентни наночастици (квантови точки, QD) с потенциално практическо значение – за флуоресцентно маркиране на органични и биоорганични молекули и разработване на високочувствителни биомедицински анализи с флуоресцентна детекция;
- за опаковане на наночастици в силика-гел с цел повишаване на тяхната водоразтворимост и биопоносимост и намаляване на цитотоксичността им. За първи път са описани малки по размер (около 20 нм в диаметър), високофлуоресцентни, опаковани в силика-гел наночастици, изградени от една квантова точка, включена в състава на една силика-сфера;
- за синтез на конюгати QD-биотин и QD-антитяло, които са приложени за разработване на високочувствителен имуноблот-анализ на белтъци. Конюгатите са с възможности за приложение в предклиничната диагностика и изследователската практика – за детекция на маркерни белтъци за различни заболявания;

- за получаване на моно- и мултимодални тераностични наночастици – полимерзоми (конструирани от химично модифициран хитозан или полиетиленгликол), включващи контрастни (QD и/или Mn) и противотуморни лекарствени средства. Изследвано е пасивното и електроиндуцирано проникване на наночастиците в солидни тумори на експериментални животни, визуализирано *in vivo* чрез флуоресцентен имиджинг и MRI.

Трудовете от второто направление са свързани с тематиката на катедра „Химия и биохимия“, Медицински факултет, която стартира преди повече от 30 години със синтез, изследване свойствата и биологичната активност на маркирани с нитроксиден радикал (спин белязани) противотуморни съединения, (Raikov, et al., 1985; Zheleva and Gadjeva, 2001 и др.). Беше доказано, че нитроксидите и техните спин белязани производни (TEMPOL, SLENU, SLCNUgly) притежават супероксид улавяща активност (SSA), т.е. улавят супероксидния анион радикал чрез редокс-цикъл между нитроксида и съответния хидроксиламин (Gadzheva et al, 1994). Тези резултати поставиха нова насока в научните изследвания в катедрата. Въведен беше нов подход за протекция срещу оксидативен стрес, индуциран от заболявания и тяхната терапия, чрез ефекта на спин белязани съединения и други природни и синтетични SOD миметици върху оксидантния/антиоксидантен статус на клетки и тъкани от експериментални животни и хора (Gadjeva et al., 2005, 2006, 2007) .

Ж. Желев се включва и навлиза в тематиката като насочва своите научни интереси именно към супероксид улавящите свойства на нитроксидите с цел приложението им като детекторни молекули на редокс-статуса на клетки и тъкани и промяната на това състояние от норма в патология. В съавторство с изследователи от Япония разработва методичен подход за *in vivo* визуализиране промените настъпващи в проникваемостта на кръвно мозъчната бариера и периферните кръвоносни тъкани, индуцирани от различни патологични състояния и лекарствени средства, предизвикващи оксидативен стрес в клетката. Разработва методичен подход за визуализиране на тумори *in vivo* на базата на тъканния редокс-статус, чрез използване на MRI и нитроксидни радикали (SLENU, SLCNUgly, TEMPOL), проникващи в клетките на съответната тъкан. Тези концепции, които се базират на експериментални резултати от нитроксид-усилените MRI изследвания са описани в дисертационния му труд за присъждане на научната степен “доктор на науките”.

В статия, публикувана след конкурса за доцент (Bakalova et al., 2017) са описани интересни резултати откриващи нови възможности във функционалния MRI – детектиране на митохондриална и метаболитна активност при свръхпродукция на супероксид, както и при нарушения на баланса между супероксида и водородния

пероксид – ключов факт при изясняване на молекулните механизми за регулация и техните нарушения при много заболявания свързани с индукция на оксидативен стрес. Трудовете, включени в третото направление са свързани с изследване връзката между химична структура и биологичен ефект на лекарствени средства. Оригинални са приносите от изследванията върху антипролиферативния ефект на:

- психотропни вещества, доказващо за първи път, че фенотиазините индуцират апоптоза в левкемични лимфоцити, без да повлияват съществено жизнеността на нормалните лимфоцити. Установено е, че специфичният ефект на фенотиазините е свързан с потискане функцията на митохондриите. Това доказва, че тези лекарствени средства могат да бъдат използвани не само за подобряване на психичното състояние на ракови-болните пациенти, но и да потискат развитието на раковото заболяване.
- антилевкемичния препарат Glivec върху изолирани клетъчни линии. Публикувана е оригинална хипотеза, обясняваща развитието на резистентност към Glivec при пациенти с хронична миелоидна левкемия.

Поставям акцент и върху някои други приноси от трудовете по това направление като:

- синтезът на над 50 конюгати на дезоксиолигонуклеотиди с малки пептиди или олигозахариди. Подбрани са конюгати с висок пермеабилитет за клетъчната мембрана и висок антисенс-ефект, респ. с висок потенциал за антипролиферативна активност и противотуморен ефект. Работата е с потенциално практическо значение за разработването на нови лекарствени средства на генетична основа.
- изследването, проведено върху 30 химично модифицирани малки интерфериращи РНК-и. За първи път са използвани химични модификации на siРНК-дуплекси, изградени от 27 нуклеотидни бази за всяка олиго-РНК верига. Работата е с потенциално практическо значение за разработването на нови лекарствени средства на генетична основа. Защитена е с патенти.
- изследванията показващи, че инхибирането на експресията на гена за bcr-abl тирозин-киназата с малки интерфериращи РНК-и и инхибирането на bcr-abl тирозинкиназната активност с конвенционалния фармацевтичен препарат Glivec повлиява различни онкогени, апоптозни/антиапоптозни фактори и фактори, свързани пряко с клетъчната пролиферация. Работата е с потенциално практическо приложение при планиране на стратегиите за терапия на пациенти с хронична миелоидна левкемия.

Трудовете включени в четвъртото направление са свързани с теми от разнообразни области: антиоксиданти; редокс-модулатори; оксидативен стрес; молекулни „проби“;

нови методи за биомедицинска диагностика. Поставям акцент върху част от приносите, които намирам, че са потенциално значими за медицинската практика:

- разработеният високочувствителен тест за изследване участието на хуморалния имунен отговор в патогенезата на коронарната артериална болест (КАБ). Чрез проучването се показва, че в серума на болни с КАБ има наличие на IgG автоантитела към окислително модифицирани липопротеини с ниска плътност;
- установените корелационни връзки между диагностични маркери за атерогенеза при пациенти с исхемична болест на сърцето: апополипротеин В, алфа-токоферол и бета-каротен;
- ролята на протеин-киназа С в регулацията на теломеразната активност при лимфома на Burkitt;
- противораковото действие на 15 лекарствени средства и 8 редокс-модулатора, приложени самостоятелно или в комбинация. Установено е, че комбинирането води до адитивен или синергичен цитотоксичен ефект, като индукцията на апоптоза не винаги се съпровожда от развитие на оксидативен стрес в раковите клетки.

Заклучение:

От направения преглед и анализ на представените документи и справки е видно, че в обявения конкурс за „професор“ доц. Желев участва с достатъчна по обем научна, научноприложна и преподавателска дейност, която напълно отговаря на изискванията за заемане на академичната длъжност „професор“ според наукометричните показатели на Медицински факултет от ПРАС на Тракийски университет. Доц. Желев е авторитетен учен с международно признание и безспорен принос като водещ автор в научните колективи, а резултатите от научните разработки са значими за медицинската наука и практика. Въз основа на всичко това с убеденост препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да гласуват положително за присъждане на академичната длъжност „професор“ по научната специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологичноактивните съединения“ на доц. Живко Желязков Желев.

23.05.2018 г.

Рецензент:



(проф. д-рн Веселина Гаджева)