



РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Тамара Иванова Пайпанова, Институт по молекулярна биология „Акад. Румен Цанков“, Българска академия на науките,

относно: дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „доктор на науките“,

Тема на дисертацията: „Нитроксидните радикали като контрастни субстанции за диагностика на патологии, свързани с нарушения в проницаемостта на кръвоносните съдове и клетъчния редокс-статус“,

Автор: доц. д-р Живко Желязков Желев – катедра „Медицинска химия и биохимия“, МФ-Тракийски университет, гр. Стара Загора

Дисертационният труд е представен за присъждане на научната степен „доктор на науките“ от д-р Живко Желев, доцент в катедра „Медицинска химия и биохимия“, МФ-Тракийски университет, гр. Стара Загора. Доц. Желев завършва магистратура в Биологически факултет на Софийски университет „Свети Климент Охридски“ (1988). Разработва и защитава (2010) дисертация на тема *“Разработване на хибридни нанопроби чрез модифициране на флуоресцентни нанокристали с биоорганични лиганди и прилагането им за биомедицински анализи и фотосенсибилизация”* под ръководството на проф. джн Веселина Гаджева. Работи последователно като: специалист-биолог в Институт по физиология, БАН, София, 1988 – 1991; изследовател и гост-изследовател в Национален институт за авангардни индустриални технологии (AIST), Япония, 2003 –2007; старши научен сътрудник в Център за молекулярен имиджинг (Molecular Imaging Center), Национален институт за радиологични изследвания (National Institute of Radiological Sciences, NIRS), Япония, 2007 – 2012; гост-изследовател в Токийски университет (The University of Tokyo), Япония, 2011 –2012; от 2012 е доцент в катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора, България.

Представеният за рецензиране дисертационен труд е голям по обем и е изложен на 265 страници, съдържа 14 таблици, 103 фигури и 528 цитирани заглавия.

Дисертацията е структурирана в рамките на общоприетите правила.

Изложението започва с въведение и обзор на литературата (в обем на 59 страници) което отговаря изцяло на темата на дисертацията. Авторът е подходил много задълбочено и критично към публикуваните в литературата данни относно приложимостта на нитроксидите за редокс-имиджинг, изхождайки от връзката между тяхната структура, физико-химични свойства, проникването им в клетките и тъканите и екскретирането им от организма. Това демонстрира отлично познаване както на химията и фармакодинамиката на нитроксидите в организма, така и на принципите на методите за тяхното регистриране.

Въведението завършва с поставяне на въпросите на които дисертационния труд се стреми да отговори:

- По какъв начин нитроксидните радикали биха могли да се използват като контрастни субстанции за магнитно-резонансна диагностика на патологии, придружени с нарушения в проницаемостта на кръвоносните съдове и/или с редокс-дисбаланс и развитие на оксидативен стрес;
- До каква степен някои ендогенни окислители и редуктори повлияват динамиката на нитроксид-усиления EPR и MRI сигнал

* **Разделът "Материали и методи"** (в обем на 20 страници) описва голям набор от използвани методи – общо 24. Методите са съвременни, а някои от тях и много авангардни, описани са достатъчно подробно и разбирамо, което позволява при необходимост да бъдат възпроизведени.

Разделът "Експериментални резултати" (в обем на 137 страници) е структуриран в 7 глави, като последователността от експериментите е планирана логично.

Резултатите, описани в дисертацията, имат подчертано оригинален характер, както поради подходящия избор на обектите и комбинирането на методите на изследване, така и поради това, че повечето от изследваните обекти са осъкъдно изследвани в литературата.

Използван е голям набор от нитроксиди, както в радикалова, така и в нерадикалова форма – един оригинален подход при дизайна на експериментите. Използвани са няколко експериментални модела на животни: (а) модел на хиперхолестеролемия, който води до нарушения в проницаемостта на кръвоносните съдове и бъбречна дисфункция; (б) модели на тумори (ксенографти на невробластома, глиома и колоректален карцином), които водят до нарушения в редокс-статуса на тъканите; (в) модел на болестта на Паркинсон, който е съпроводен с митохондриална дисфункция и свръхпродукция на ROS в допаминергичните неврони. Направен е паралел между динамиката на контрастните свойства на нитроксидите в здрави иувредени животни, като са изследвани и молекулни механизми. В последните два експериментални раздела са използвани и голям набор от клетъчни линии – адхезивни и неадхезивни, подложени на оксидативен стрес. Направен е паралел между динамиката на контрастните свойства на нитроксидите в нормални, слабо пролифериращи и непролифериращи клетъчни линии. Използвани са и моделни (химични) системи за доказване ролята на аскорбата, супероксида и водородния пероксид по отношение на динамиката на контрастните свойства на нитроксидите. Използвани са и конвенционални аналитични методи за верифициране на резултатите от нитроксид-усилените магнитно-резонансни техники. Дискутирането на експерименталните резултати показва отлични познания на автора не само в областта на биоорганичната химия, но и на биохимията и биофизиката.

* Дисертационният труд завършва с изводи, научни приноси и литература.

Формулирани са **9 основни извода и 8 оригинални приноса**, които напълно отговарят на получените резултати. Обширният експериментален материал дава възможност за формулиране на доста повече изводи и приноси (с оригинален и потвърдителен характер).

Д-р Желев е дал обаче предпочтение само на изводите и приносите с висока степен на оригиналност, което приветствам.

Актуалност на дисертационния труд

Дисертационният труд на д-р Живко Желев е посветен на прилагането на аминоксилни (нитроксидни) радикали като контрастни субстанции за нитроксид-усилени магнитно-резонансни техники (MRI и EPR спектроскопия) – за разработване на нови методични подходи за визуализиране и анализ на увреждания в проницаемостта на кръвоносните съдове и нарушения в клетъчния и тъканния редокс-статус, на базата на редокс-цикъла на нитроксидите и физико-химичните им свойства. ***Темата е изключително актуална и е от интерес за широк кръг изследователи в три аспекта:*** (а) предвид практическата приложимост, както за диагностични цели, така и за прогнозиране ефективността на терапията при заболявания, съпроводени с нарушаване на редокс-сигнализацията, респ. редокс-статуса на клетките, тъканите и телесните течности, както и с нарушения в проницаемостта на кръвно-мозъчната бариера (КМБ); (б) по-ниската токсичност на нитроксидите, в сравнение с гадолиниевите комплекси, което ги прави атрактивни и перспективни като бъдещи контрастни субстанции за MRI; (в) разширяване на възможностите за приложение на EPR методите в предклиничната диагностична практика.

Компетентност на дисертанта

Отговорът на този въпрос се основава изцяло върху съдържанието на дисертацията, броя и качеството на публикациите по дисертационния труд, броя на цитатите и поканите за доклади на научни форуми. Прочита на този труд ме убеждава в задълбоченото познание на разработваните проблеми и прецизно планиране на експерименталната стратегия. Впечатлена съм от целенасочения подбор на моделни системи за изследване, тясната връзка с конкретните експериментални проблеми и задълбочения анализ на получените резултати. Освен това трябва да се спомене и начина на излагане на материала, който е богато илюстриран със схеми, таблици и фигури.

Оценка на достоверността на материала

Цялостното изложение на дисертационния труд (таблици, графики, коментари, самите публикации, публикувани вrenomирани списания) не оставят никакво съмнение за достоверността на получените експериментални и теоретични данни и за начина на тяхната интерпретация.

Публикации по дисертационния труд

По дисертацията са публикувани 25 статии в пълен текст, от които 18 в списания с импакт-фактор. В 15 статии д-р Желев е първи автор. Общий импакт-фактор на публикациите е 63.28. Трябва да се отбележи, че всички статии по дисертацията на д-р Желев са публикувани в периода 2009-2016 г. За този кратък период от време са забелязани 133 цитирания и 15 отзива в пресата, вкл. от Royal Chemical Society (UK) и Nature Publishing Group (Asia Materials). Изнесени са 12 доклада на международни конференции и 1 – на национална конференция. Д-р Желев е бил ръководител и на три научни проекта по темата на дисертационния труд – два, финансираны от японски институции, и един – от ФНИ на Тракийския университет.

Казаното дотук е неоспоримо доказателство за личния принос и водещата роля на автора в изследванията.

Приноси и приложение на резултатите от дисертационния труд

Постигнатите резултати носят подчертано иновативен характер и представляват принос както за фундаменталната, така и за приложната биомедицинска наука.

Установените закономерности имат потенциала да бъдат използвани като ръководни принципи при проектирането и разработването на нови редокс-чувствителни контрастни субстанции за нуждите на образната диагностика, на базата на нитроксидни производни.

Препоръки и въпроси

Нямам.

Автореферат

Авторефератът е направен съгласно изискванията и отразява точно основните научни приноси на дисертационния труд.

Заключение

Постигнатите резултати и начина на тяхното представяне ми дават основание да дам изключително висока оценка на дисертационния труд на доц. Желев. Работата представлява едно системно, целенасочено, добре планирано и качествено изпълнено научно изследване. Написана е ясно, стегнато, в логическа последователност. Извършена е голяма по обем научно-изследователска работа на много високо съвременно научно ниво.

Тази дисертация характеризира доц. Желев като самостоятелен, зрял и висококвалифициран изследовател.

Трябва да се отбележи също така, че представеният от д-р Желев дисертационен труд за присъждане на научната степен „доктор на науките“ е напълно различен като тематика и експериментални резултати от дисертацията му за присъждане на образователната и научна степен „доктор“, което е изключително рядък случай.

Поради гореизложеното с убеденост предлагам на уважаемото Научно жури да присъди на доцент д-р Живко Желязков Желев научната степен „Доктор на химическите науки“.



Доц. д-р Тамара Пайпанова

София 16.06.2017