



## СТАНОВИЩЕ

от проф. Мона Динкова Станчева, дхн, Катедра Химия,

Медицински университет “Проф. д-р Параксев Стоянов” – Варна

**Относно:** Процедура за 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“**

**Автор:** доц. Живко Желязков Желев, дх, Катедра **Химия и биохимия** на  
Медицински факултет на Тракийския университет – Стара Загора,  
за присъждане на научна степен „**доктор на химическите науки**“  
по научната специалност: **Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества**,

Област на висше образование: **Природни науки, математика и информатика**

Профессионално направление: **Химически науки**

### **Актуалност на темата на дисертационния труд**

Известно е, че редица свободни радикали от различен произход предизвикват оксидативен стрес и увреждат клетъчните структури в човешкия организъм. В резултат на това се появяват различни заболявания, като злокачествени тумори, неврогенеративни, атерогенни, автоимунни, бъбречни заболявания, диабет и др. От свободните радикали, образуващи се в организма, реактивните кислородни форми (ROS) се определят като основен причинител на оксидативния стрес.

В последните години в научната литература се посочва, че ROS могат да бъдат също важни сигнални молекули и регулатори на редица биохимични и физиологични процеси. От съществено значение е концентрацията на ROS, като се счита, че патогенните ефекти се проявяват при т.н. надпрагови концентрации. В организма действат различни защитни механизми (редуциращи еквиваленти), които ограничават и намаляват продукцията и вредното действие на свободните радикали. Балансът между ROS и

редуциращите еквиваленти е много важен за редокс-статуса на клетките и тъканите и оценката на редокс-статуса може да се използва като важен диагностичен маркер при патология, свързани с нарушения на клетъчната сигнализация. Затова усилията на редица изследователи са насочени към разработване на методи за откриване и локализация на редокс-активни компоненти. Във връзка с това се синтезират и изследват редица контрастни вещества, чрез които се локализират и определят тези редокс-активни компоненти. Сред тях са и нитроксидните радикали, които могат да се определят *in vitro* и *in vivo*, като се използват различни магнитно-резонансни техники.

В представения дисертационен труд се прави характеристика на група нитроксидни радикали, възможностите им за използване като контрастни вещества за визуализация и анализ на клетъчния/тъканиния редокс-статус в условията на оксидативен стрес, както и за откриване на промени в проницаемостта на клетъчните мембрани.

Във връзка с изложеното по-горе считам, че темата на дисертационния труд автори труд е иновативна, изключително важна и актуална. Тя е продължение на научните изследвания, които се извършват от години в секцията по Химия на Медицинския факултет – Стара Загора, където са получени и значими резултати.

В дисертационния труд са формулирани две основни цели и седем задачи, които са научно обосновани и изпълними. Задачите са точно и ясно формулирани и са предпоставка за задълбочено научно изследване.

## **Оценка на резултатите**

Резултатите от настоящото проучване са представени ясно и логично. Те са структурирани в 7 основни направления. Всяко направление е свързано с реализирането на конкретна задача от дисертацията. Направено е описание на всеки един експеримент, представени и дискутирани са получените резултати, направени са заключения. Този начин на представяне допринася за по-лесното възприемане, обобщаване и сравняване на резултатите, както и направените

дискусии и обобщения. Резултатите са оформени таблично, графично, илюстрирани с спектри от EPR и MRI анализите, както и със снимков материал. Направена е също и статистическа обработка на данните.

### **Оценка на изводите и приносите**

На базата на представените резултати и тяхното обсъждане са направени **9** извода. Те са добре формулирани и обобщават основните резултати, получени при разработването на поставените и добре описани задачи в дисертацията.

Формулирани са **8 приноса**, които имат оригинален научен и приложен характер. **Принос 1** е свързан с възможността за маркиране на лекарствени средства с нитроксиден радикал и възможност за визуализиране на проникването им през клетъчната мембрана.

**Приноси 2, 3, 4 и 6** представлят нови методични подходи за *in vivo* визуализиране на: промени в проницаемостта КМБ на периферни кръвоносни съдове; бъбречна дисфункция, тумори, митохондриална дисфункция, както и анализ на ефектите от използване на лекарствени средства.

**Приноси 5 е 7** показват нови възможности за използване на EPR и MRI техниката за анализ на клетъчния редокс-статус и индукцията на оксидативен стрес при клетъчни линии с използване на нитроксидни радикали. Методите дават възможност за разпознаване на неракови от ракови клетки, както и за анализ на оксидативния стрес.

Приемам всички формулирани приноси за оригинални, оценявам ги високо, защото са базирани на научни изследвания с използване на високотехнологична и информативна апаратура. Изследванията са проведени за първи път при използване на нитроксидни радикали като контрастни вещества за визуализация. Те са значими и важни за науката и медицинската практика.

### **Оценка на публикуваните материали**

Публикуваните материали, свързани с дисертацията са: 28 научни публикации, като 23 от тях са с импакт фактор (74,85), 13 резюмета от научни конференции

и 132 цитата за периода 2010–2016г. Те показват значимостта и високата научна стойност на разработения дисертационен труд. В подкрепа на това са и трите финансиирани научни проекти за изследвания, включени в дисертацията, на които доц. Желев е ръководител, както и 15-те положителни отзива. Два от проектите са финансиирани от Министерството на науката, труда и технологиите на Япония и от Националния институт за радиологични изследвания на Япония. Бих искала да отбележа, че научната продукция е много по-голяма от препоръчителните изисквания, посочени в Правилника на Медицинския факултет на Тракийския Университет – Стара Загора за присъждане на научната степен „**доктор на науките**“.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на доц. Ж. Желев представлява изключително важно, иновативно и комплексно проучване за използване на нитроксидни радикали за диагностика на патологии, свързани с проницаемостта на кръвоностите съдове и клетъчния редокс-статус. Оценявайки високо разработения дисертационен труд, свързаната с него научна продукция и значимостта му за науката и медицинската практиката, предлагам на Научното жури да присъди на Живко Желязков Желев научната степен "**доктор на науките**" по научната специалност "**Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества**", Област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика и професионално направление 4.2. Химически науки.

12.06.2017 г.

Варна

С уважение,  
проф. М. Станчева, дхн

