

СТАНОВИЩЕ

по конкурс за заемане на академичната длъжност ”доцент”

Обявен в ДВ бр.35 от 12.04.2013 г за нуждите на Медицински факултет

Професионално направление: **4.2 Химически науки (Аналитична химия)**

Член на научно жури (решение на ФС на МФ - протокол № 28 от 22.05.2013г):

доц. д-р Таня Пенева Кунева, дм; Ръководител на катедра и Началник на Клиника Професионални болести при УМБАЛ ”Св. Ив. Рилски” МУ - София

Подали документи и допуснати до участие в конкурса са 2 кандидати :

Юлияна Милкова Иванова-Тумбева и Живко Желязков Желев

Кандидат Д-р Юлияна Милкова Иванова-Тумбева

1. Биографични данни

Д-р **Юлияна Милкова Иванова-Тумбева** е родена на 13.07.1972 г. Средно образование завършва през уч. 1989/ 1990 г.- профил химия в ПМГ „Ив. Вазов” – Добрич със **златен медал**. През 1995 г. получава Магистърска степен по химия в ХФ на СУ „Св. Кл. Охридски“, специалност: Химична екология. Работи като химик в Институт по ядрени изследвания и ядрена енергетика, БАН от 1996 до 1997 г. От 1997 до 2000 г. е докторант и хоноруван асистент по аналитична химия в Катедрата по аналитична химия на ХФ, СУ „Св. Кл. Охридски“. През 2001 г. защитава дисертация на тема: “Определяне на редкоземни и токсични елементи в растения и почви с ED-XRF, ICP-MS и ICP-AES” и с диплома № 27681 /21.01.2002 г. и е присъдена образователна и научна степен Доктор по аналитична химия (Ph.D.). В периода 2000–2006 г. работи като редактор в ХФ, СУ ”Св. Кл. Охридски”. През 2006 г. е назначена за асистент по химия, а от 2009 г. и понастоящем е гл. асистент по химия в МФ на СУ ”Св. Кл. Охридски“. В периода 1999 – 2000 г. специализира в Международен институт, Цитау, Германия като стипендиант на немската служба за обмен на академични кадри (DAAD) (специализацията е по аналитична химия); в периода 2002 г. -2004 г. специализира в Катедрата по хирургия на Питсбъргски университет, САЩ (специализацията е по аналитична химия и биохимия).

2. Научно-изследователска дейност

За участие в конкурса д-р Иванова е представила **списък с 33 публикации**. Отпадат от рецензиране трудовете, включени в дисертацията за получаване на образователната и научна степен ”Доктор”. Това са публикациите с № от 1 до 8, № 9 е самият автореферат. Извън дисертационния труд са публикувани в национални и в международни научни списания 24 научни статии, като броят на статиите в специализирани списания, реферирани от ISI Web of Knowledge/Scopus е **15. Броят на статиите, извън дисертационния труд, в специализирани научни списания с IF е 16.** (*J. Biol. Chem; J. Am. Chem. Soc.; Inorg. Chim. Acta; Cent. Eur. J. Chem.; Biothechnol. Biotechnol. Equip -3 публикации; Chem. Cent. J.; Clin. Hemorheol. Micro; J. Chem. Chem. Eng.; J. Toxicol. Environ. Health - 2публ; Eur. J. Chem.; J. Trace Elem. Med. Biol.; J. Drug Deliv. Sci. Tech.; Bulg. Chem. Commun*). **Общият импакт фактор е 41,61.**

Останалите 8 публикации са в издания без IF (*Acta Morphol. et Antropol.- 4 публ; Eur.Chem. Bull. - 3 публ и Екологично инженерство и опазване на околната среда*)

Индекс на Хирш (h – индекс) - 8.

В 7 от представените за участие в конкурса публикации д-р Иванова е първи автор, в 3 е втори автор, в останалите 11 – трети и следващ автор. Няма самостоятелни

публикации. **В 30 % от селектираните статии, представени за участие в конкурса, д-р Юлиана Иванова-Тумбева е автор за кореспонденция.**

Върху публикациите на д-р Иванова-Тумбева са отбелязани **224 цитирания** (данни от Scopus; ISI Web of Knowledge и Google Scholar).

Представени са **26 участия в конгреси и конференции** (12 доклади и 14 постера) като 14 от тях в чужбина и 12 в България).

За участието си в конкурса доктор Юлиана Иванова-Тумбева е представила и **хабилитационен труд на тема „Монензин – нов потенциален хелатен агент за терапия на интоксикации с кадмий”, както и списък с участия в 11 научни проекти (на 7 от тях гл. ас. Иванова-Тумбева е ръководител).**

Научните интереси на д-р Иванова могат да се групират в три основни направления: аналитична химия и химична екология; аналитична химия и биохимия; аналитична химия и медицинска химия.

Дисертационния труд на д-р Ю. Иванова-Тумбева е в направление „Аналитична химия и химична екология”.

Разработени и валидирани са аналитични методики за количествен многоелементен анализ на обекти от околната среда (растения, почви и седименти) с използването на масспектрален анализ и атомноемисионен анализ с индуктивно-свързана плазма, енергетично-дисперсионен анализ с радионуклидни източници. Акцентът е върху определянето на елементи с неустановена биологична функция (редкоземни елементи). След защитата на дисертационния труд научните разработки на д-р Иванова-Тумбева могат да се отнесат към направленията:

- **Аналитична химия и биохимия:**

- Оптимизиране на аналитични методики за изясняване на свойствата на HNO и негов дозор (натриев триоксодинитрат)

- Оптимизиране на аналитични методики за изследване на механизма на денитрозиране на S-нитрозотиоли и S-нитрозопротеини (публ № 10 и 11)

- **Аналитична химия и медицинска химия:**

- Синтез, структурно и биологично охарактеризиране на нови метални комплекси на антибиотиците монензин и салиномицин.

- Разработване на нови хелатни агенти за терапия на интоксикации с кадмий

- Изследвания за определяне на влиянието на кобалтови съединения върху хемопоезата, хомеостазата на Fe и репродуктивните функции

Основните приноси на научните трудове на д-р Иванова-Тумбева, извън дисертационния труд са:

1. Оптимизирани са аналитични протоколи за изследване на механизма на хидролизата на натриев триоксодинитрат. Доказано е, че хидролизата на натриев триоксодинитрат протича до нитроксил, който в рН интервала 4-6 димеризира до хидроксилен радикал (публ.№ 10). За първи път е направена оценка за количеството на образувания хидроксилен радикал. Направени са изследвания за оценка на биологичното значение на предложения механизъм.

2. Оптимизирани са аналитични протоколи за изследване на механизма на денитрозиране на някои S-нитрозотиоли и S-нитрозопротеини. (публ.№11). Направено е заключение, че тиоредоксин и дихидролипоената киселина участват в регулацията на клетъчните S-нитрозотиоли и S-нитрозопротеини.

3. Синтезирани и структурно охарактеризирани са четири нови метални комплексни съединения на монензин (публ. N 12 и13). За първи път е доказан тетраденатен начин на координиране на монензина към двувалентен метален йон. (публ. № 13).

4. Извършено е биологично охарактеризиране на някои от новополучените комплекси на монензин. Оценена е антибактериалната активност на комплексните съединения на монензин киселина с Ni(II) и Zn(II) срещу Грам(+) бактерии. Новите съединения се характеризират с по-висока антибактериална активност от некоординирания

антибиотик, което доказва че реакциите на комплексообразуване могат да се използват за положително модифициране на терепевтичните свойства на антибиотика монензин. (статия № 12)

5. Получени са 8 нови съединения на антибиотика салиномицин, охарактеризирани с различни спектроскопски методи (публ. N 18, 21, 31). За първи път се наблюдава координиране на NO_3^- към металния йон в метален комплекс на салиномицин с двувалентен метален йон (статия № 18).

6. Уточнена е остратата токсичност на новополучените съединения на монензин и салиномицин. Установено е, че Zn(II) дисалиномицинат се характеризира с най-ниска токсичност и в съчетание с по-добра антибактериална активност от другите тествани метални комплекси на монензин и салиномицин го правят переспективен в разработването на подобрени антибиотици и антитуморни агенти (статия № 33).

7. Определена е концентрационно зависима цитотоксичност в наномоларния диапазон на новите координационни съединения на салиномицин спрямо човешки ракови клетки. (статия №21)

8. Доказано е, че включването на салиномициновите метални комплекси в липозоми не повлиява негативно цитотоксичната им активност спрямо човешки ракови клетки. Това са първите данни за включване на салиномицинови съединения в липозоми с оглед на потенциалното им приложение като противотуморни агенти (статия № 31).

6. За първи път е оценено потенциалното приложение на монензин като хелатен агент за терапия на интоксикации с кадмий. Резултатите от направените химични и хистологични анализи показват, че антибиотикът монензин е обещаващ потенциален антидот за третиране на интоксикации с Cd (статии с №№ 19, 25, 26, 28, 29, 30, 32).

9. За първи път е изследвано биоакмулирането на кобалт в подрастващи експериментални животни, подложени на въздействието на различни Co съединения.

Като специалист по вътрешни и професионални болести и клинична токсикология, с научни познания и интереси към интоксикациите с кадмий и други тежки метали, оценявам като много полезни за медицинската практика тези разработки относно потенциалното приложение на монензина като хелатен агент и използването му за антидотна терапия на интоксикациите с кадмий. Същото се отнася и за другите научни трудове. Освен, че имат несъмнено висока научна стойност, обобщаването на техните основни приноси ми дава основание да смятам, че те допринасят и за обогатяване и използване в медицинската практика на познания за :

- изготвяне на оценки на риска от замърсяването на околната среда с химични вещества;
- механизмите на биохимични реакции
- разработване на подобрени антибиотици и противотуморни агенти.

В научните си изследвания д-р Иванова-Тумбева използва широк набор от методи на аналитичната химия: методи за елементен анализ (ICP-AES, ICP-MS, EDXRF, AAS), методи за структурен анализ (спектrofотометрия, IR спектроскопия, NMR, EPR спектроскопия, FAB-MS, рентгеноструктурен анализ), методи за разделяне (хроматография), електрохимични методи (потенциометрия), клиничен анализ.

3. Учебно-преподавателска дейност:

Д-р Иванова е със значителен опит като университетски преподавател (асистент и гл. асистент). От представената справка за учебната заетост на д-р Иванова е ясно, че има висока учебна натовареност, като в периода 2008/09 - 2012/13г нараства от 240 до 428 часа годишно. За последните пет години общата учебна натовареност на д-р Юлияна Иванова-Тумбева е 1907 часа. Следва да се отбележи, че преподавателската дейност на гл. ас. Юлияна Иванова-Тумбева е по професионалното направление 4.2. Химически науки (около 1500 учебни часа от документираната учебна дейност са по специалността „Аналитична химия”). Гл. ас. Иванова-Тумбева успешно преподава в няколко

факултета на СУ (МФ, ФХФ, БФ). Възложени са и задължителни лекционни курсове по магистърската програма „Биоаналитична и бионеорганична химия” на Факултета по химия и фармация, СУ „Св. Кл. Охридски” (Инструментални методи за анализ – 23 ч. и Супрамолекулярна химия – 45 ч.). **Ръководител е на лабораторни и семинарни занятия по химия (аналитична химия) за студенти специалност „Медицина”;** лабораторни и семинарни занятия по аналитична химия за студенти от бакалавърските програми на Биологически факултет и Факултета по химия и фармация, СУ „Св. Кл. Охридски”. **Ръководител на 3 защитили дипломанти** (магистърска програма „Мед. химия” през 2010 и 2011 г. и 1 дипломант от бакалавърска програма „Компютърна химия”); и на **3 стажанти** от бакалавърски програми на Факултета по химия и фармация, СУ „Св. Кл. Охридски”.

Кандидат доц. д-р Живко Желязков Желев

1. Биографични данни

Доц. д-р **Живко Желязков Желев** е роден на 23.07.1962 г. Средно образование завършва през 1980 в Ст. Загора. В периода 1980-1988г следва в Биологическия факултет на СУ „Св. Кл. Охридски” като през 1989г и 1990г последователно се дипломира като бакалавър и магистър с професионална квалификация **биолог, специалист по молекулярна и функционална биология със специализация биохимия**. В периода 1988 –1990 работи като специалист-биолог в Институт по физиология, БАН, София. От 1990 до 2002 г. се занимава с частен бизнес.

От 2002 до 2012г **работи като изследовател в Япония** последователно в:

- Национален институт за авангардни индустриални науки и технологии
- Център за молекулярен имиджинг -Национален институт за радиологични в изследвания
- в Токийски университет- Катедра по биомедицинско инженерство (2011 – 2012

В периода 2008–2010 е Докторант на самостоятелна подготовка към катедра „Медицинска химия и биохимия”- МФ, Тракийски университет, Ст. Загора.

През 2010 защитава дисертация на тема: “Разработване на хибридни нанопробы чрез модифициране на флуоресцентни нанокристали с биоорганични лиганди и прилагането им за био-медицински анализи и фотосенсибилизация”. С Диплома на ВАК № 34832/17.01.2011г му се присъжда научно-образователната степен ”Доктор” **по научна специалност 01.05.10 ”Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества”;** шифър: **01.05.10**). С решение на ФС на МФ - ТУ/Протокол. № 1 от 07.02.2012г му се присъжда академичната длъжност ”Доцент” **по биоорганична химия, химия на природните и физиологичноактивните вещества**. От 04.2012 и понастоящем е Доцент по биоорганична химия към катедра „Медицинска химия и биохимия“ на Медицинския факултет при Тракийски университет Ст. Загора. От 07/2012 г е и Доцент към катедра „Електроиндуцирани и адхезивни свойства на Института по биофизика и биомедицинско инженерство, БАН .

2. Научно-изследователска дейност

Доц. Желев представя списък с **83 публикации**, от тях:

Автореферат - 1

Монографии (на бълг. език) 1: автори Желев Ж., Р. Бакалова. – Нанотехнологии за биомедицинска диагностика. Част I. Квантови точки, Университетско издателство „Св. Кл. Охридски”, София, България, 2011, 1-84.

Глави от книги – 3 на англ. език (№№ 2,3,4) In: “*Biological Oxidation Systems*” (ed. ,C. Reddy), Academic Press, New York, 1990, p.5-13; In: “*Vitamin E: Biochemistry and Health Implications*” (eds., L. Packer, J. Fuchs), Marcel Dekker, New York, 1992, p.171-178; “Non-viral Gene Therapy: Gene Design and Delivery”(eds., K.Taira, K. Kataoka, T. Niidome), Springer-Verlag, Tokyo, 2005, p.187-197. Не се рецензира № 5 (от дис.)

Оригинални статии в периодични издания и сборници (proceedings) - общ брой - **64**, не подлежат на рецензиране 13 (статии № 18, 20, 21, 22, 31, 33, 43, 46, 47, 54, 56, 74, 76). Други 10 са публикувани в "proceedings" (23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 39, 40, 52). В реферирани специализирани научни списания са публикувани 41 статии. Дублират се следните: 41 включва дословно 42; 59 включва 58, поради което се рецензират 41 и 59, като отпадат 42 и 58. Така общия брой статии в реферирани специализирани научни списания е **39**. В реферирани научни списания, тясно специализирани в областта на химията са трудовете с №№ 19, 32, 36, 37, 41, 49.

Обзорни статии- **8** (2 по дисерт. труд)

Резюмета в списания с импакт-фактор -3 броя

Доц. Желев е първи автор в 21; втори автор в 24, в останалите е трети и следващ автор. Доц. Желев представя **11 японски патента. Отпадат № 1 и № 2 от списъка, тъй като са включени в дисерт. труд.** В 5 от тях е автор с най-високо процентно участие, а 3 от тях са патенти за продукти – аналитични тестове за предклинична диагностика.

Финансирани научни проекти: 11, от които ръководител – 5 и съизпълнител – 6

Участия в научни конференции: над 60

Цитирания от чужди автори над 1220, от които 816 са в специализирани научни издания в областта на химичните науки, като 90 от тях са в тясноспециализирани научни издания в областта на аналитичната химия и 412 от цитиранията са в специализирани научни издания в областта на биомедицинските науки

Общ импакт-фактор: 328.4; Индивидуален импакт-фактор: над 85.0

H-index: *h index* = 15 (Scopus); *h index* = 18 (Web of Knowledge); *h index* = 21 (Google Scholar)

Научните интереси на Живко Желев са в следните няколко направления:

- Разработване на аналитични тестове за предклинична диагностика с използване на техниките: гел-електрофореза; микрочип-електрофореза; имуноблот анализ; флуоцитометрия; микроарей анализ; гел-хроматография; флуоресцентна, UV-VIS и ЕПР спектроскопия; оптичен имиджинг; магнитно-резонансна томография (MRI); мултимодален имиджинг (MRI/ЕПР, MRI/оптичен)
- Разработване на контрастни средства за имиджинг диагностика – на основата на наночастици и нитроксилни радикали: синтез, хим. модификации, пречистване, характеризиране и приложение за *in vitro* и *in vivo* биомедицински анализи; използвани методи за пречистване и характеризиране на контрастните средства: ТС, HPLC, DLS, TEM/HRTEM, EPR/NMR спектроскопия, UV-VIS и флуоресцентна спектроскопия и др.
- Разработване на системи за пренос на лекарствени средства (DDS) – на основата на биопоносими полимери, наноматериали, антисенс технологии и др.: синтез, химични модификации, пречистване, характеризиране и приложение *in vitro* и *in vivo*; използвани методи за пречистване и характеризиране на овосинтезираните и/или химично модифицирани DDS: HPLC, MALDI-TOF MS, електрофореза, UV-VIS и флуоресцентна спектроскопия и др.
- Свободно-радикални процеси в биологията и медицината – в норма и патология (оксидативен стрес); качествен и количествен анализ на продукти на свободно-радикалното окисление в изолирани биологични обекти; качествен и количествен анализ на ендогенни/екзогенни антиоксиданти; анализ на редокс-статуса на клетки, тъкани и органи
- Регулация на клетъчната сигнализация в норма и патология (туморогенеза, атерогенеза, невродегенерация); качествен и количествен анализ на експресията на гени и белтъци (геномни и протеомни методи за анализ, вкл. микроарей анализ, микрочип-електрофореза.
- Регулация на генната експресия (РНК интерференция)

Научни приноси на доц.д-р Живко Желев

Дисертационният труд на доц. Желев е на тема "Разработване на хибридни нанопробы чрез модифициране на флуоресцентни нанокристали с биоорганични лиганди и прилагането им за био- медицински анализи и фотосенсибилизация" **по научна специалност 01.05.10 "Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества.**

За първи път са разработени: флуоресцентна проба на базата на конюгиране на флуоресцентни наночастици (квантови точки; quantum dot, QD) с растителни лектини; метод за идентифициране на високодиференцирани левкемични лимфоцити от нормални лимфоцити с флуоресцентна конфокална микроскопия и флоуцитометрия; нанохибриди QD-протеин (QD-лектин и QD-антитяло), изградени на принципа – една протеинова молекула, свързана химично с няколко малки по размер QD-наночастици. QD-пробы са приложени за флоуцитометричен анализ на антигени, разположени на повърхността на живи клетки, както и за флоуцитометричен анализ на вътреклетъчни антигени във фиксирани клетки. Разработена е оригинална „хибридизационна проба” за FRET-анализ, разработен оригинален метод за селекция на антисенс-siRNA секвенции с висок афинитет към таргетната сенс-mRNA. Разработена е оригинална QD-проба, на базата на QD, капсулирани в омержени дендримери. За първи път е показано, че омержването на PAMAM дендримерите е задължителен етап при разработването на QD-пробы за *in vivo* имиджинг анализи. Разработена е мултимодална QD-проба, притежаваща едновременно флуоресцентни и парамагнитни контрастни свойства. Приложена е за неинвазивно визуализиране на тумори в експериментални животни *in vivo* с флуоресцентен имиджинг и магнитно-резонансна томография (MRI). Показана е възможността за визуализиране на туморите в ранен стадий на тяхното развитие. За първи път е показано, че неупаковани водоразтворими QD-наночастици могат да се използват за фотосенсибилизация на клетки към светлинно облъчване. Разработена е и оригинална QD-проба и метод за фотосенсибилизация на ракови клетки.

Приноси извън дисертационният труд на доц. Желев

1. Качествен, количествен и структурен анализ на флуоресцентни наночастици (QD)

- Синтезирани са флуоресцентни наночастици в органичен разтворител при стайна температура. Методът за синтез и получените наночастици с уточнени физикохимични характеристики са оригинални и защитени с патенти. Методът се характеризира с висок добив и висока възпроизводимост на физикохимичните характеристики на наночастиците, подходящ за широкомащабен синтез. Разработката е с потенциално практическо значение за биомедицински и индустриални цели (Статии № 27, 43, 45, 46; Патенти № 2, 4, 6)
- Синтезирани са флуоресцентни наночастици (QD) в органичен разтворител при бавно-нарастващ температурен градиент. Получените QD са приложими и за разработването на флуоресцентни стандарти. (Статии № 49, 46, 31, 41; Патент № 8)
- Изследвани са структурата и спектралните характеристики на «водоразтворими», опаковани в силика-шел QD, получени по оригинален метод за синтез. (Статии № 41, 42, 48, 54, 56, 62; Патент № 8)
- Изследвано е влиянието на йоните на Cd и Se върху фотоиндуцираната промяна на интензитета на флуоресценция на QD CdSe. (Статии № 19, 34, 81)
- Изследвано е влиянието на пасивирането на повърхността на QD CdSe и CdTe с йони на Cd, Se или Te върху растежа на кристалното ядро, фокусирането на размера, квантовия добив, спектралните характеристики и колоидната стабилност на наночастиците в различни органични разтворители. (Статии № 26, 44; Патент № 5)

- Изследвано е влиянието на различни органични разтворители, киселини и основи върху интензитета на флуоресценция и спектралните характеристики на QD CdSe. (Статии № 28, 25; Патент № 3)

2. Разработване на оригинални методи и повишаване чувствителността и специфичността на конвенционалните методи за качествен и количествен анализ на биологични обекти, чрез използване на флуоресцентни наночастици или органични флуорофори.

- два метода за високочувствителен и селективен имуноблот-анализ на протеини с флуоресцентна детекция, на базата на конюгати QD-биотин и QD-антитяло (статии № 5, 23, 32, 43, 74, 80; Патент 7)

- оригинален методичен подход за разделяне на маркирани с QD-антитяло левкемични лимфоцити от нормални лимфоцити с използване на лектин-афинитетна хроматография, позволяващ визуализиране на задържането на левкемичните клетки върху носителя чрез флуоресцентна конфокална микроскопия и последващ анализ на цитотоксичността на „QD-пробата“ върху двете клетъчни популации чрез флоуцитометрия на базата на флуоресценцията на QD. (Статии № 18) – изследването е описано на страница 49 в автореферата, т.е. свързано е с дисертационния труд)

- нов спектрофлуориметричен метод за количествен анализ на теломеразната активност в изолирани биологични препарати (клетъчни лизати). (Статия № 51)

- оригинален метод за анализ на теломеразната активност с микрочип електрофореза (Статии № 29, 35)

- за първи път у нас е използван високочувствителен ELISA-тест за количествен спектрален анализ на IgG (Imunoglobulin G) автоантитела към окислително-модифицирани липопротеини с ниска плътност (оксЛНП) за диагностика на коронарна артериална болест. (Статия № 11)

- оригинален спектрален метод за анализ на степента на окисление на серум и изолирани липопротеинови фракции от кръвна плазма. Методът е приложим за диагностика на пациенти с повишени плазмени нива на оксЛНП и риск от атерогенни увреждания. (Статии № 8-11)

- публикувана е оригинална идея за разработване на 3D биосензори за FRET-анализи, базиращи се на донорни молекули, белязани с квантови точки, и акцепторни молекули, белязани с органични флуорофори или вещества, потискащи флуоресценцията. (Статии № 5, 75)

3. Качествен и количествен анализ на антисенс олигонуклеотидни конюгати и химично модифицирани siRNA-дуплекси. Анализ на биологичната им активност

- Синтезирани са над 50 конюгати на олигонуклеотиди [каталитични ДНК (DNAzymes) и олигодезоксинуклеотиди (oligo-DNA)] с малки пептиди (SV-40 T-антиген; HIV-1 Tat; HIV-1 Rev; Influenza Virus Nucleoprotein; MAPKK; изкуствено моделирани пептиди с висок пермеабилитет за клетъчната мембрана – с *alpha-helix* или *betasheet* структура) или олигозахариди (галактозамин; спермин). Проведен е обширен систематичен анализ на редица параметри, използван е широк набор от аналитични методи: електрофоретични, флоуцитометрични, спектрални, микроскопски. Работата е с потенциално практическо значение за разработването на нови лекарствени средства на генетична основа. (Статии № 4, 30, 36-40)

- Проведено е обширно систематично изследване върху голям набор химично модифицирани siRNA. За първи път са използвани химични модификации на siRNA-дуплекси. Селекционирани са модификациите с най-висока стабилност на нуклеазно разграждане, улеснен дайсинг и най-висок инхибиращ ефект върху експресията на таргетния ген. Изказана е оригинална хипотеза за връзката химична структура-антисенс ефект, която е в основата на ефективното повлияване на таргетната mRNA от химично модифицираните siRNA. Работата има потенциално практическо значение за

разработването на нови лекарствени средства на генетична основа. (Статии № 50, 52, 53, 55; Патенти № 9-11)

4. Окислително-редукционни процеси: спектърален анализ на редокс-статуса на клетки и тъкани на базата на редокс-цикъла на нитроксилни производни

- Разработена е оригинална методична постановка за анализ на динамиката на EPR сигнала на нитроксилните производни в кръвния ток на експериментални животни *in situ*. (Статия № 57, 59)

- Набор от нитроксилни производни с различна химична структура и свойства са приложени за разработване на нов метод за анализ на редокс-статуса на клетки и тъкани с използване на MRI на експериментални животни (*in vivo*) и EPR спектроскопия на изолирани биологични препарати. Установено е различно съотношение окислена/редуцирана форма на нитроксила в изолирани тъканни препарати, анализирани чрез EPR спектроскопия. Работата е с потенциално приложение в диагностиката и терапията на ракови заболявания, както и в експерименталната практика – за изясняване механизмите на туморогенезата и намиране на начини за контрол над процеса. (Статии № 60, 61, 66, 68, 69)

- За първи път нитроксилен радикал е използван като спин-маркер на конвенционални лекарствени средства, с цел да се анализира проникването им през кръвно-мозъчната бариера и локализацията им в различни дялове на мозъка. Динамиката на интензитета на MRI/EPR сигнала на нитроксилния радикал позволява да се анализира и редокс-статуса на мозъчната тъкан, което е с потенциално диагностично значение за заболявания на централната нервна система. (Статии № 58, 59)

5. Други приноси в областта на биоаналитичната химия

За първи път у нас е проведено систематично изследване, изясняващо механизмите на стабилизиращото действие на алфа-токоферола (C16) върху биомембраните и са класифицирани неговите мултифункционални свойства, отговорни за ефективността му срещу оксидативен стрес. Показано, че радикалът на алфа-токоферола може да бъде редуциран до хроманол от NAD(P)H-зависимите ензими на микрозомите и митохондриите, както и неензимно – от редуцирания аскорбат и глутатион. (Статии № 2, 3, 6, 7)

За първи път у нас е проведен систематичен корелационен анализ на плазмените концентрации на диагностични маркери за атерогенеза при пациенти с исхемична болест на сърцето : аполипопротеин В (апо-В), алфа- токоферол и бета-каротен. Публикувана е оригинална хипотеза за специфичното взаимодействие (тип „лиганд-рецептор“) между алфа- токоферола и апо-В и намаляване на афинитета между двата компонента при атерогенеза, което води от своя страна до намаляване съдържанието на алфа-токоферол в окислително модифицираните ЛНП и повишава тяхната податливост на оксидативен стрес. (Статия № 10)

6. Приноси в смесени направления (биоорганична химия, биохимия, биофизика и др.), получени на базата на конвенционални аналитични и биоаналитични методи.

Направен е теоретичен систематичен анализ на предимствата и недостатъците на микроарей анализа и неговото приложение в биомедицинската диагностика.(ст. № 73)

За първи път са систематизирани и формулирани основните изисквания, на една мултимодална бионанопроба като структура и физико-химични характеристики, за да бъде приложима за имиджинг анализи *in vivo*. (ст. № 48)

Направен е систематичен теоретичен анализ на методите за синтез на флуоресцентни наночастици, опаковането им в биопоносими обвивки, конюгирането им с биоорганични лиганди и използването им за биомедицинска диагностика и терапия. (статии № 1, 5, 54, 62)

Предложен е нов подход за обработване на експерименталните данни, получени с лазер-Доплерова флоуметрия на локалните изменения в церебралния кръвен ток под влияние на нервната активност. (Статия № 12)

Установено е, че нитроксилът carbamoyl-PROXYL е подходящо контрастно средство за визуализиране на малки промени в проникваемостта на кръвоносните съдове с използване на MRI. (Ст. № 63)

Установено е, че нитроксилът carbamoyl-PROXYL е подходящо контрастно средство за магнитно-резонансна урография, както и за оценка на ефективността на анти-липидемичната терапия върху функцията на бъбреците. Ефектът на нитроксила е сравнен с този на гадолиниевите хелатори. (Статии № 64, 65)

За първи път в света е показано, че инхибирането на експресията на гена за bcr-abl тирозин-киназата с siRNA и инхибирането на bcr-abl тирозин-киназната 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. (Ст. № 13, 14, 24) За първи път е показано, че инхибирането на синтеза на bcr-abl тирозин-киназата с антисенс-олигонуклеотиди повлиява активността на два ключови протеина, които са отговорни за регулацията на теломеразната активност в левкемичните лимфоцити – танкиразата и факторите TRF1 и Tin2. Специфичното инхибиране на bcr-abl тирозин-киназата с антисенс-олигонуклеотиди води до понижаване на пролиферацията на лимфоцитите в началната фаза на третирането, но на по-късен етап пролиферацията се ускорява като резултат от свръхактивиране на теломеразата (Статии № 15, 72)

Проведено е оригинално систематично изследване върху набор от психотропни вещества (фенотиазини), доказващо за първи път антипролиферативния им ефект. Установен е оригинален и важен за клиничната практика факт – фенотиазините индуцират апоптоза в левкемични лимфоцити, без да повлияват съществено жизнеността на нормалните лимфоцити. (Статия № 16)

Изследвана е анти-пролиферативната активност на анти-левкемичния препарат Glivec върху изолирани клетъчни линии при различни дози на третиране. Публикувана е оригинална хипотеза, обясняваща развитието на резистентност към Glivec при пациенти с хронична миелоидна левкемия. (Статии № 71, 72)

Проведено е оригинално систематично изследване, доказващо ролята на протеин-киназа в регулацията на теломеразната активност при лимфома на Burkitt. Двата ензима са в тясна регулаторна връзка и тяхното едновременно инхибиране би могло да доведе до значително потискане на пролиферацията на раковите клетки. (Статия № 17)

Публикувана е оригинална хипотеза за ролята на природните антиоксиданти – Вит. Е и вит. С, в развитието на трансплант-асоциираната атеросклероза и паренхимната резекция, които се опосредстват от различни биохимични фактори. Изказано е предположението, че в зависимост от съотношението между нивата на двата витамина, могат да се наблюдават противоположни ефекти. (Статия № 70)

Основни методи, използвани при разработката на трудовете на доц. Желев:

Химични методи за синтез: синтез на наночастици; опаковане на наночастици в биопоносими органични обвивки; конюгиране на наночастици с биоорганични лиганди; синтез на малки пептиди; конюгиране на олигонуклеотиди с малки органични молекули (пептиди, олигозахариди, амини и др.); синтез на спин-белязана нитрозоурея.

Химични методи за изолиране, пречистване и характеризиране (качествен, количествен и структурен анализ) на наночастици и органични молекули: хроматография (тънкослойна, гел – вкл. афинитетна, HPLC); спин-ултрафилтрация; диализа; електрофореза (гел, микрочип); електрохимични анализи (анализ на дзета-потенциал и редокс-потенциал); мас-спектрометрия; DLS; TEM/HRTEM; X-ray дифрактометрия; спектроскопски анализи (UV-VIS, флуоресцентни, EPR, NMR); и др.

Методи за изолиране и анализиране на биологични обекти (качествен и количествен анализ; биометричен анализ; анализ на биологична активност):

култивиране на клетки; изолиране и фракциониране на субклетъчни фракции и надмолекулни комплекси (липопротеини); изолиране и фракциониране на биомакромолекули (белтъци, липиди, нуклеинови киселини); ЕПР-спектроскопия; флуоресцентна конфокална микроскопия; магнитно-резонансна томография; спектрофотометрия; спектрофлуориметрия; хемилуминесцентна спектроскопия; флуориметрия; микроарей анализ; имуноблот-анализ; ELISA; RT-PCR; спектрални тестове за цитотоксичност; електрофоретични, хроматографски, продукти на липидната пероксидация, антиоксиданти, експресия на гени и протеини.

3. Учебно-преподавателска дейност:

Доц. Желев представя списък от 6 заглавия свързани с преподаване:

1 учебно помагало „Свободно-радикални процеси и антиоксидантна защита“, 2011. автори Р. Бакалова, Ж. Желев. Предназначено е за студенти по „Медицина“, „Фармация“, „Биология/Молекулярна биология“, „Биоорганична химия/Аналитична химия“.

4 Учебни програми :

Ж. Желев. – „Клетъчна енергетика и молекулни механизми на клетъчните патологии“ Избираем курс за студенти по „Медицина“ на Медицинския факултет на Тракийския университет (програмата е приета на ФС на МФ на ТУ април, 2013).

Ж. Желев, Р. Бакалова. – „Молекулни механизми на клетъчните функции“ Избираем курс за студенти по „Медицина“ на Медицинския факултет на СУ „Св. Кл. Охридски“, 2013 (програмата е приета на ФС на МФ с Протокол № 25 /30.11.2012).

Р. Бакалова, Ж. Желев. – „Медицинска биофизика“ Задължителен курс (лекции и практически занятия) за студенти по „Био- и медицинска информатика“ на ФМИ на СУ „Св. Климент Охридски“, 2013 (приета на ФС на ФМИ с Протокол № 2/25.02.2013).

Ж. Желев. – „Нанотехнологии за биомедицинска диагностика и терапия“ Задължителен курс за докторанти и пост-докторанти на МФ на ТУ и Института по полимери на БАН, целева група по ОП „Развитие на човешките ресурси“ – „Подкрепа развитието на докторанти, постдокторанти, специализанти и млади учени“ (2012/2013)

Разработените учебни програми, макар и приети на ФС на МФ съответно на Тракийския и Софийския университет не подлежат на рецензиране, тъй като до подаване на документите за конкурса **не са реализирани** (предвидени са за уч. 2013 /14г., свободноизбираеми са, не е отдиференциран хорариумът на всеки от преподавателите, а и самите учебни програми не са в областта на аналитичната химия)

Единствено № 87 от списъка Практически курс по „Аналитични и бианалитични методи“ (Analytical and Bioanalytical Methods) и Протоколна тетрадка “Notebook with details of experimental analytical protocols” подписано от проф. д-р Хидеки Оба (AIST-Япония) е свързан с практически занятия със студенти и пост-докторанти по „Аналитични методи в биомедицинските изследвания“ (2003-2007 г.), но не е уточнен хорариумът на практическите упражнения.

Доц. Желев декларира, че е научен консултант и лектор на дипломанти, докторанти и пост-докторанти в областта на биохимията, биоорганичната химия и аналитичната химия, но са представени официални документи за хорариума от деканите на съответните университети.

Заключение

От анализа на научната дейност на гл.ас. д-р Юлияна Милкова Иванова-Тумбева и доц. д-р Живко Желязков Желев ясно личи, че и двамата кандидати са изградени специалисти в областта на своите научни интереси.

Цялостната научна и преподавателска дейност на гл. асистент д-р Юлияна Милкова Иванова-Тумбева е в областта на аналитичната химия - има магистърска степен по химия в ХФ на СУ „Св. Климент Охридски“, последователно

работи като химик в Институт по ядрени изследвания и ядрена енергия, **докторант и асистент по аналитична химия в Катедрата по аналитична химия на ХФ, СУ „Св. Климент Охридски“**; асистент и главен асистент по химия в МФ, СУ ”Св. Кл. Охридски“. Защи́тава дисертация и е присъдена образователна и научна степен **Доктор по аналитична химия (Ph.D.)** Има **2 специализации по аналитична химия** (Международен университет Цитау, Германия и Питсбъргски университет, САЩ). **Почти всички от представени публикации също са в областта на аналитичната химия. 22 статии са публикувани в периода 2010-2013 г.** Общият импакт фактор е 41,61 и са представени 224 цитирания. Д-р Иванова е със значителен опит като университетски преподавател и има висока учебна натовареност. **За последните пет години общата учебна натовареност на д-р Юлияна Иванова-Тумбева е 1907 часа по професионалното направление 4.2. Химически науки, (около 1500 уч. часа от документираната учебна дейност са по специалността „Аналитична химия“).** Научната и учебно-педагогическата дейност на д-р Иванова напълно отговаря напълно изискванията за получаване на академичната длъжност „Доцент“ съгласно Правилника за условията и реда за заемане на академични длъжности в СУ.

Доц. д-р Живко Желязков Желев е дипломиран магистър с професионална квалификация **биолог, специалист по молекулярна и функционална биология със специализация биохимия.** Дългогодишната му професионална дейност в Института по физиология на БАН, в 3-те авторитетни японски научни структури и в Катедрата по „Медицинска химия и биохимия“ на МФ към ТУ-Ст. Загора, присъдените от ВАК научно-образователна степен ”Доктор” и от ФС на МФ – ТУ академична длъжност ”Доцент” са свързани с научната специалност **01.05.10 „биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества”.** Този факт кореспондира с високата научна стойност и редицата оригинални приноси на неговите научни трудове, преобладаващата част от които са в областта на биоорганичната химия, биохимията, физикохимията, биофизиката и образната диагностика. **В същото време прави впечатление, че само една част от представените научни разработки са в областта на аналитичната химия. Освен това кандидатът няма реален преподавателски стаж в областта на аналитичната химия, подкрепен с документи и хорариум. Представените учебни програми, макар и нереализирани, също не са в областта на аналитичната химия.**

Сравнителният анализ на научната дейност на кандидатите показва, че публикационната активност и цитируемостта е в полза на доц. Живко Желязков Желев. Трябва да се отбележи обаче, че по-голямата част от неговите разработки не са в направлението на обявения конкурс.

Ръководейки се от критериите за заемане на академични длъжности в СУ за професионално направление **4.2 Химически науки (Аналитична химия)**, в които се дава предимство на учебната дейност, смятам, че по - подходящият от двамата кандидати в конкурса за „Доцент по аналитична химия” е гл. асистент д-р **Юлияна Милкова Иванова-Тумбева.** Въз основа на горепосоченото с убеденост **препоръчвам да се присъди на гл. асистент д-р Юлияна Милкова Иванова - Тумбева академичната длъжност „ доцент” в професионално направление 4.2 Химически науки (Аналитична химия).**

Изготвил становището:

/ доц. д-р Таня Кунева, дм /

26.08.2013г

Гр. София