

С Т А Н О В И Щ Е

от доц. д-р Даринка Христова Христова, Институт по полимери – БАН

относно дисертационния труд на тема:

**Желатин съдържащи композитни материали с участието на
зол-гелни стъкла в системата $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-Ag}_2\text{O}$**

представен от **Таня Неделчева Димова**

за присъждане на образователната и научна степен „доктор”

по научна специалност 5.10. Химични технологии

(Технология на композитните материали)

Тъканното инженерство е сравнително нова област в регенеративната медицина, която има за цел да замени и възстанови увредените и дефектни тъкани или органи чрез използване на авангардни мултифункционални материали, които могат да включват както биологични така и синтетични структури. За разлика от класическите импланти използвани в реконструктивната хирургия, при тъканното инженерство се цели създаването на биологичен заместител на повредената или липсваща тъкан който да се интегрира с околните тъкани, възстановявайки напълно функцията на увредената тъкан без нужда от бъдещо фармакологично лечение. Така напредъка в тази област е немислим без съчетаването на знания и умения от молекулярната биология, биохимия, химия, медицина, биоинженерство, фармацевтични технологии и пр. Стратегията на тъканното инженерство при регенерация на увредени тъкани или органи включва комбинирането на биосъвместим скелет с биологични функционални единици (клетки) и растежни фактори. Едно от най-интензивно изследваните направления е дизайнът и получаването на иновативни порести материали, подходящи за приложение в тъканното инженерство като временни 3D матрици, осигуряващи добра клетъчна адхезия, пролиферация и последващо отлагане на извънклетъчната матрица. Напоследък вниманието е насочено към разработването на нанокompозитни 3D матрици на основата на биоактивни стъкла и природни полимери като колаген, желатин, алгинат или синтетични полимери като полимлечна киселина и поликапролактон. В този контекст темата на дисертационния труд на Таня Димова е несъмнено актуална.

Дисертацията е написана на 142 страници и съдържа 32 фигури и 30 таблици. Структурирана е съгласно нормативните изисквания и включва литературен обзор (56 страници), цел и задачи, експериментална част (8 страници), обсъждане на опитните резултати (54 страници), изводи и обобщение на приносите. Библиографията включва 287 литературни източници. В литературния обзор са разгледани структурата на костната тъкан, подходите и основните биоактивни материали използвани при костната регенерация. Подробно са представени ролята на колагена в процесите на биоминерализация и изследванията на композитни и хибридни материали за приложение в тъканното инженерство, съдържащи колаген или желатин. Направен е преглед на методите за получаване и свойствата на широко изследваните биоактивни стъкла - силикатни, фосфатни и боратни, както и на различните калциево-фосфатни композитни материали за медицинско приложение. Специално внимание е отделено на химичните процеси, протичащи в композитните биоактивни материали в контакт с физиологични течности. Дискутирани са методите за оценка на клетъчния отговор към разградимите в организма биоактивни стъкла и композити и ролята на освобождаването от тях йони в костния метаболизъм. Отлично впечатление прави формулирането на изводи в края на всеки раздел от литературната справка и направените на тази основа обоснован избор на материали и планиране на изследванията в настоящата дисертация.

Целта на дисертацията е ясно определена като „синтез и характеризиране на серия желатин-съдържащи композитни материали на база зол-гелни стъкла в системата $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-Ag}_2\text{O}$, притежаващи висока биоактивност и биосъвместимост“. Формулирани са 5 задачи, които адекватно проектират постигането на набелязаната цел. Отделно е дефинирана и „теза на дисертационния труд“, която гласи: „Основната теза на дисертационния труд би могла да се сумира така: изследваните композитни материали с участието на биоразградимия полимер желатин и зол-гелни стъкла в системата $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$, дотирани със сравнително ниско съдържание на сребро, притежават добра *in vitro* биоактивност, което дава основание да се предположи, че те биха могли да намерят реално приложение в костно-регенеративната медицина“. Счита за необосновано такова повторение на целта на дисертацията, макар и с акцент върху потенциалното приложение на разработваните композити.

Получените от докторантката експериментални резултати са систематизирани и обстойно обсъдени в 5 раздела, следвайки формулираните задачи. Положени са усилия за методичното и детайлно охарактеризиране на получените хибридни стъкла и

съответните желатинови композити с помощта на адекватни методи: рентгенова дифракция (XRD), инфрачервена спектроскопия с Фурие-трансформация (FTIR), сканираща електронна микроскопия (SEM) с енергийно-дисперсионна рентгенова спектроскопия (EDX). Освен физикохимичните докторантката е усвоила и редица съвременни методи за изследване на биосъвместимостта и потенциалната биоактивност на получените материали като МТТ-анализ за определяне на преживяемостта на човешки остеосаркомни клетки, определяне концентрацията на белтъци по метода на Брадфорд и SDS-PAGE-електрофореза, идентификация на протеини посредством *Western blot* анализ и флуоресцентна микроскопия. Дисертацията е богато илюстрирана с рентгенограми и FTIR спектри на отделните серии хибридни материали и композити, както и със SEM-микрографии за онагледяване на структурните промени в комбинация с EDX-данни за елементния състав на сканираната повърхност.

В заключителната част на дисертацията са обобщени 5 извода, в които са резюмирани резултатите от изследванията по поставените задачи. Те произтичат изцяло и са добре подкрепени от експерименталните резултати. Имам забележка само към извод 1, който е формулиран неясно и се нуждае от редактиране. Основните приноси на дисертацията са с научно-приложен характер и могат да се отнесат към получаване на нови хибридни и композитни материали на основата на зол-гелния метод с потенциално медицинско приложение в костната регенерация.

Резултатите от научните изследвания, включени в дисертационния труд на докторантката са отразени в 4 научни публикации, от които 2 - в *Industrial Technologies* и 2 - в *Imperial Journal of Interdisciplinary Research*. Докторантката е първи автор в 2 от публикациите. Докладвани са на 12 научни форуми, 7 от които международни, като на 7 от съобщенията докторантката е водещ автор. Тук бих искала да обърна внимание, че в част от отразените в дисертацията и автореферата участия в конференции липсват имената на авторите, което определено затруднява преценката за приноса на докторантката. В тази връзка е препоръчително името на представящия автор да бъде подчертано.

Към дисертационния труд и автореферата имам следните въпроси и забележки:

- В Глава 3. Експериментална част от дисертацията, както и в съответния раздел от автореферата описанието на основни процеси като хидролизата на алкоксисилан и на получаването на хибридните оксиди не е достатъчно прецизирано - липсват важни данни, като напр. съотношение и точни количества на реагентите (тетраетоксисилан, вода, етанол и солна киселина)

и специфичните условия на работа. За разлика от дисертацията, тези процеси са много добре са описани в една от публикациите.

- Считам за неуместно цитирането и обсъждането на литературни данни от чужди автори в автореферата на дисертацията. Още повече, че в автореферата е копирана пълната библиографията на литературната справка от дисертацията със съответното номериране, като болшинството от източниците не се цитират в автореферата.
- Как бихте обяснили скокообразното понижаване на преживяемостта на човешките остеосаркомни клетки при повишаване на концентрацията на хибридно стъкло BG3 и на композитните материал 80BG3/20G и 80BG1/20G (Фиг. 27 на стр. 116 и фиг. 28 на стр. 117 от дисертацията) в сравнени с доста плавните промени при останалите хибриди и композити?

Направените критични бележки и препоръки ни най-малко не омаловажават дисертационния труд на Таня Димова, който я представя като упорит изследовател, умело съчетаващ методите за получаване на нови биоактивни материали с подходящи методи за анализ и изследване. Получените резултати и натрупания опит са отлична основа за продължаване на изследванията и за приложение на разработените материали в регенеративната медицина.

В заключение считам, че обемът и приносите в представения ми за становище дисертационен труд напълно отговарят на изискванията за присъждане на научната и образователна степен “доктор”, отразени в Закона за развитие на академичния състав в Република България и в правилника за неговото прилагане, както и в нормативните документи на Химикотехнологичния и металургичен университет - София. Давам положителна оценка на дисертацията и **подкрепям присъждането на образователната и научна степен “доктор” на Таня Неделчева Димова.**

07.02.2019 г.

/ доц. д-р Даринка Христова /