

Рецензия

на дисертационен труд на тема:

“Нови коприна/стъкло-керамични композити за регенеративната медицина”,

представен от инж. Христо Руменов Георгиев
за присъждане на образователна и научна степен „доктор”
по научна специалност 5.10. Химични Технологии
(Технология на композитните материали)
Факултет по химични технологии
Катедра „Полимерно Инженерство”
Химикотехнологичен и металургичен университет -София.

Научен ръководител: доц.д-р. Лъчезар Радев

от проф. д-р инж. Маргарита Петрова Незнакова, Технически университет-
София

Докторантът инж. Христо Руменов Георгиев завършва висшето си образование (магистърска степен) през 2011 г. в Химикотехнологичен и металургичен университет – София, „Полимерни материали”, а дипломната си работа разработва в Авейро Португалия. Зачислен е като редовен докторант при катедра „Полимерно инженерство” по научна специалност 5.10. Химични Технологии (Технология на композитните материали) на 01.03.2012 г. и е отчислен с право на защита със заповед Р-ОХ-179 от 21.06.2016 г. Представените от Христо Руменов Георгиев материали отговарят на изискванията на ЗРАСРБ и правилника за неговото приложение.

1. Общо описание на представените материали и преценка на публикациите по дисертационния труд

Представената ми за рецензиране докторска дисертация е написана на 107 страници и допълнително 13 страни списък на цитираната литература. Цитирани са общо 252 литературни източника. На две страници са представени: Списък на публикациите с участие на докторанта (5 броя), разделени на такива в списания с импакт фактор и/или импакт ранг (3 броя); публикации в международни реферирани списания (1 брой); участия в научния форуми (1 брой). Установени са 3 цитата. Няма самостоятелна работа, както и работа в която докторантът да е на първо място.

Дисертацията съдържа 36 фигури и 12 таблици. В приложение от 1 страница, поставено в началото на материала, преди съдържанието, са дадени използваните съкращения. Не е представен списък на заглавията на таблиците и фигурите. Дисертационният труд е структуриран в две основни части: I. Литературен преглед и II. Експериментална част. Направените изводи са дадени в края на експерименталната част, без да бъдат обособени като отделна номерирана глава.

Литературният преглед I е в 2 части и 15 подточки (общо 43 стр.) и завършва с формулирани изводи, които служат за основа на проведените изследвания. В увода на разработката, ясно е формулирана **целта и основната теза на дисертационния труд** (2 стр.).

В тази първа част се представя кратко съставът и структурата на костната тъкан и използваните до сега биоактивни материали за костна регенерация, и изискванията към тях в зависимост от областта на медицината в която се прилагат- глави 1и 2. Описани са подробно избраните за изследване биоактивни материали за костна регенерация и биоактивни стъкла и биокерамики. Особено място е отделено на фиброина, получен от естествена коприна и методите за получаване на фиброин за медицински цели (13 стр.). В същата първа глава са разгледани и са обобщени значителен брой експериментални и теоретични изследвания върху механизма на формиране на хидроксипатит за стъкла и керамики системи, както и известните за сега композитни материали с участието на фиброин. Специално внимание е обърнато на различните аргумен-

ти за избора на фиброин, като съставна част на композитите. Направените заключения от литературния преглед служат за основа на ясно поставени цели и задачи на дисертационния труд. В този раздел е демонстрирано добро познаване на обширната литература върху използването и свойствата на медицинските материали на основа фиброин.

Всичките 252 литературни източника са на латиница. Библиографията е съвременна, добре подбрана и проучена. В основната си част публикациите са от последните 5-10 години. Материалът е представен в стегната и критична форма. Онагледен е добре с 10 фигури, 7 таблици и 1 схема. Избрани са количествени аналитични модерни методи (рентгенодифракционен анализ, инфрачервена, спектроскопия с Фурие трансформация, сканираща електронна микроскопия, оптична емисионна спектроскопия с индуктивно свързана плазма и рентгеновата фотоелектронна спектроскопия) за анализиране и доказване на получените структури. За определяне на биологичната активност за получените материали е подбран *in vitro* тест, използван за определяне на биоактивността на синтезираната стъкло-керамика и композити, както и тест за цитотоксичност и биосъвместимост на синтезираните композити. Условието за работа са взети от литературата точка 3.4. (източници 127-132).

Литературният преглед завършва с формулиране на целта на дисертационната работа, а именно: Синтез на серия нови коприна/ стъкло-керамични композити, притежаващи биосъвместимост и висока биоактивност. Съставите на стъкло-керамиката са в системата $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-MgO}$.

Литературните данни са представени взаимнообвързано и обосновано, добре систематизирани и подредени. Стилът е стегнат. Начинът на оформяне на литературния преглед е един от показателите за задълбочената образователна подготовка на докторантката.

Дефинирани са за решаване кратко и ясно 5 задачи, чието изпълнение последователно е дадено в глава II.

В глава II – Експериментална част в която са представени условията за синтез на имплантните композити и начинът за изолиране на фиброин за медицински цели, условията за получаване на стъкло-керамики в системата $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-MgO}$ по зол-гелен метод. Приведени са детайли за използваните апарати, реактиви и аналитичните методики, които са адекватни на поставените цели и задачи, за охарактеризиране и приложение на новите композитни/ стъклокерамични материали. Подробно са дадени начините за получаване на готовите форми и са описани методите за изследването им, както и теста за определяне на *in vitro* биоактивността на синтезираните стъкло-керамични композити.

Приложени са съвременни методи: инфрачервена спектрофотометрия с Фурие преобразуване (FTIR), абсорбционна спектрофотометрия (UV/VIS), сканираща електронна микроскопия (SEM), индуктивно свързана плазмена атомна емисионна спектроскопия (ICP-AES). За определяне на биоактивността е използван *in vitro* тест с човешки клетки остеосаркома MG63 „Тест на T. Kokubo за *in vitro* биоактивност“. MG63 са добре характеризирани и широко използвани за тестване на биоматериали. Резултатите са верифицирани с помощта на ANOVA анализ, последван от теста на Bonferroni. Разликите в резултатите на ниво $p < 0.05$ са статистически значими. Статистическият анализ се извършва с помощта на софтуер PASW18.0 пакет (IBM) за Windows.

Основна тежест в дисертационния труд има глава II-т.3 “Резултати и дискусия” (48 стр.), разделена на 5 подраздела, в която са изследвани, онагледени и обсъдени съставът и морфологията на получените материали в зависимост от добавката на фиброин. Първоначално е извършено физикохимично характеризиране на синтезираните две стъкло-керамики в системата $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-MgO}$ по зол-гелен метод. Установява се, че структурата им е специфична и хетерогенна. Тя се състои от неправилни частици с различна морфология и размери. На следващ етап са получени композитни материали с добавка на фиброин.

Прави се извод, че начинът на получаване на образците и добавката на фиброин влияе върху структурата им, тъй като протичат ред конформационни промени. Основните кристални фази в стъкло-керамичните образци се запазват, но настъпват известни промени в съотношението на кристалните фази в образците. По-значителна е тази промяна за композитите C1F (50:50). Показано е, че това се дължи на намаляване на количеството на карбонат хидроксиапатитът. На повърхността на изследваните образци (независимо от тегловните съотношения) в SBF среда са образувани кристални калциеви фосфати, което е указание, че филмите са биоактивни.

При изследване на получените композитни материали в състав фиброин и калциево фосфат силикатна керамика (глава III.1) се установява, че CPS стъкло-керамиката влияе съществено върху вторичната структура на фиброиновата молекула. SEM анализът на образците, преди и след *in vitro* теста, е в съответствие с получените резултати от FTIR изследването на композитните материали.

Показано е, че получените две нови стъкло-керамики (C*-1 и C*-2) в системата $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-MgO}$, след третиране в TRIS-HCl буфер, могат да се използват за синтез на стъкло-керамика/фиброин композитни материали, в които неорганичният и органичният компонент са съответно в три различни тегловни съотношения 80/20, 50/50 и 80/20.

В резултат на проведените изпитвания и получените експериментални резултати се прави заключението, че изследваните композитни материали са с добра *in vitro* биоактивност.

Дисертацията завършва с основни изводи и приноси, които са добре формулирани и отразяват същността на работата.

2. Актуалност на разработвания в дисертационния труд проблем в научно, научно-приложно и приложно отношение.

Темата на дисертацията е актуална и интересна от фундаментална и приложна гледна точка. Изследванията върху възможността за включване на природни полимери в стъкло-керамични композити с приложение в медицината, бележат значителен прогрес през последните две десетилетия. Природните полимери са биорагадими и биосъвместими и от тях могат да се получат различни по големина, форма, състав и свойства изделия, съдържащи биоактивна субстанция

3. Съответствие на избраната методика на изследване с поставената цел и задачи на дисертационния труд

За решаване на поставените задачи е приложен разностранен набор от съвременни апарати и методи на изследване. Възприетата методика за изследване като цяло е реалистично и правилно подбрана с оглед на решаването на поставените цели и задачи. Доказателствена стойност имат условията за провеждане на експериментите, експерименталните резултати и описанието на изследваните образци. Счита се, че поставените цели и задачи в дисертационния труд са успешно изпълнени.

4. Научни, научно-приложни и приложни приноси на дисертационния труд

Представените в края на работата изводи добре отразяват резултатите от проведените изследвания. Получени са оригинални и потвърдителни резултати. Приносите на дисертационния труд са описани отделно от изводите и точно отразяват същността на дисертационния труд.

Формулирани са девет извода, от които основен е първият от тях, а именно, че са синтезирани две **нови стъкло-керамики** в системата $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-MgO}$ чрез зол-гелен метод, означени като C-1 с молно отношение $\text{Ca+Mg/Si+P}=1$ и C-2 – $\text{Ca+Mg/Si+P}=2.18$.

Като съществени приноси на проучването могат да се определят:

1. Синтезирани са две нови стъкло-керамики с различно молно отношение на компонентите, влизащи в състава на гела за синтез доказана е тяхната *in vitro* биоактивност.

2. Осъществен е нов подход за получаването на композитни материали чрез третиране на керамиките в TRIS-HCl буфер, което води до значителна *in vitro* активност.
3. Доказана е биологичната активност на изследваните композитни материали, което отваря потенциална възможност за бъдещи клинични приложения.

4. Публикации по дисертацията

Научните резултати в дисертационния труд на инж. Христо Руменов Георгиев са отразени както следва в:

Общо пет научни статии:

- две в списание с импакт фактор (*Processing and Application of Ceramics*) , като автор на 3 и 4 място;
- една с импакт ранг (*Journal of Chemical Technology and Metallurgy*) като автор на трето място;
- една в международно реферирано списание (*International Journal of Materials and Chemistry*) на трето място;
- едно участие на научен форум в България-автор на трето място.

Няма самостоятелна работа. Съавтори на статиите са научният ръководител на докторанта доц. Л. Радев, както и специалисти по инструменталните методи, приложени при изследванията .

По публикациите има забелязани 3 цитата.

5. Оценка на автореферата

Представеният автореферат е написан на 39 страници, съдържа 11 таблици и 17 фигури и напълно съответства на съдържанието на дисертационния труд. В него докторантът е представил основните изводи от литературната справка, които мотивират поставянето на целта и задачите на дисертацията, методиката на експеримента и основните експериментални резултати. Дадени са основните изводи, приноси, списък на научните публикации по дисертационната работа и забелязаните цитати. Съдържанието на дисертационния труд е представено точно и ясно. Авторефератът дава достатъчно пълна представа за съдържанието и приносите на дисертационната работа. Той е направен съгласно изискванията и отразява правилно съдържанието на дисертацията.

6. Въпроси, препоръки, забележки.

Като цяло дисертационния труд е написан добре. Забелязват се незначителни печатни грешки при употребата на пълния член, не е даден литературен източник на схемата представена на фигура 7, използва се потъзност, вместо порестост, но тези дребни неточности не променят качеството на представения материал.

Получените композити са охарактеризирани с подходящи методи и получените резултати са интерпретирани убедително. Нямам съществени забележки, а само някои уточнения и въпроси:

- На какъв принцип са избрани тегловните съотношения на SF/CSPM, представени в таблица 9 стр. 50, както и изборът на време за разбъркване за хомогенизиране на сместа.

- Уточнете при анализите на SEM изображенията на стъкло-керамиките, как сте снели пробата от вашия носител и как сте наблюдавали повърхността. Наблюдаваните изображения на фиг. 13 и фиг.14. преди и след тест в TRIS - Hall буфер в продължение на 14 дни (фиг. 18 и фиг.19) върху същите проби ли са проведени.

- Защо липсват SEM изображенията за композитите с участие на фиброин?
- На фигури 28 (стр.89) и 29 (стр. 92) са показани FTIR спектрите на трите варианта на композитни материали C1 и C2. Поради липсата на спектралната линия на C1 и C2 след тест за *in vitro* биоактивност в разтвор на SBF за 14 дни в статични условия на същата фигура, прави последвалата дискусия по-трудно разбираема.

Накрая бих желала да направя препоръка към докторанта, а също и към неговия научен ръководител. Това не засяга естеството и стойността на дисертацията, но считам, че разширяване на изследванията върху коприна/стъклокерамичните композити ще допринесе значително към усилията за създаване нови по-безопасни биосъвместими материали в медицината, да се избягнат някои недостатъци на биоматериалите, които вече съществуват и се използват.

7. Оценка на степента на лично участие на докторанта в приносите

Запознаването с представения материал, както и научните публикации по него, не оставят място за съмнение, че дисертационния труд и приносите в него са с активното участие на докторанта, независимо от това, че той е на трето и четвърто място в представените публикации. Направените забележки, препоръки и поставени въпроси в никаква степен не намаляват общите впечатления от добросъвестно проведената експериментална работа и направената дискусия върху получените резултати. Те повече имат смисъл на препоръки за развитие на бъдещите изследвания на колектива.

Заклучение

От изложеното дотук мога да направя заключението, че Дисертационният труд **съдържа научно-приложни резултати, които представляват принос в науката**. Представените резултати по обем и качество напълно отговарят на изискванията на Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ХТМУ, Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за приложение на ЗРАСРБ.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“** по научна специалност 5.10. Химични Технологии (Технология на композитните материали) на инж. маг. Христо Руменов Георгиев.

София,

12.06.2018 г.

Рецензент:

(проф. д-р инж. Маргарита Незнакова)