

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен *доктор* в професионално направление 4.2. *Химически науки*, научна специалност *Химия на високомолекулните съединения*

Автор: Димитрина Георгиева Бабикова

Тема: Функционални блокови съполимери за пренос и насочено доставяне на лекарствени вещества в клетки и клетъчни органели

Научен ръководител: проф. д-р Ивайло Димитров

Рецензент: проф. д-р Даринка Христова, Институт по полимери – БАН

Настоящата рецензия е изготвена въз основа на решение на Научното жури по процедурата за защита на дисертационния труд на Димитрина Георгиева Бабикова, определено със заповед на Директора на Института по полимери - БАН (ИП-БАН) №РД-09-173 от 14.11.2022 г. Представените от докторанта документи във връзка с процедурата напълно съответстват на нормативните изисквания в Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за неговото прилагане, както и на Правилника за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИП-БАН.

Кратки биографични данни

Димитрина Георгиева Бабикова е завършила Софийски университет "Св. Климент Охридски", където през 2004 г. придобива образователно-квалификационна степен *бакалавър* по специалност "Биотехнологии". Магистърска степен по същата специалност с професионална квалификация *биотехнолог* придобива през 2007 г. в Химикотехнологичен и металургичен университет, София. Работила е като специалист биолог в Института по молекулярна биология - БАН (2006-2007 г.). В периода 2006-2013 г. е работила като лаборант в Белведере ЕООД в Любимец и в Свиленград.

Димитрина Бабикова е зачислена за редовна докторантура в Лаборатория „Полимеризационни процеси“ в ИП-БАН от 1 октомври 2013 г. През 2016 г. е назначена на академична длъжност *асистент* в ИП-БАН, която заема и понастоящем. След успешното изпълнение на предвидената образователна и научна програма на докторантурата тя е отчислена с право на защита с Решение на Научния съвет на ИП-БАН от 10.10.2017 г. Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Колоквиума на ИП-БАН на 18.10.2022 г.

Преглед на дисертационния труд и анализ на резултатите

Представената от Димитрина Бабикова дисертация е в актуална и перспективна област от съвременната наука - разработване на нови наноразмерни мултифункционални системи за контролиран пренос и насочено доставяне на лекарствени вещества, които удовлетворяват изискванията за добре дефинирани макромолекулен състав и структура, улеснено преминаване през биологичните бариери в организма и специфични свойства на субклетъчно ниво. Дисертацията е написана на 126 страници и включва традиционните раздели: увод, литературен обзор (40 страници), цел на дисертационната работа, опитна част (15 страници), резултати и обсъждане (39 страници), изводи, приноси и използвана литература. Онагледена е със 7 реакционни схеми, 50 фигури и 6 таблици.

В дисертацията са използвани 260 литературни източници, преобладаващата част от които публикувани след 2000 г., а над 35 % - публикувани през последните 10 години. Литературният обзор, както и дисертацията като цяло, е добре структуриран и представя задълбочен анализ на състоянието в областта на функционалните полимерни носители на лекарствени вещества. Обстойно и в добър научен стил са разгледани методите за синтез на блокови съполимери, включително „жива“ анионна и „жива“ катионна полимеризация, полимеризация на хетероциклични мономери с отваряне на пръстена (ROP), както и широко прилаганите напоследък контролирани радикалови процеси радикалова полимеризация с пренос на атом (ATRP), полимеризация в присъствие на стабилни радикали (NMP) и полимеризация с обратимо предаване на веригата (RAFT). В отделна глава са обсъдени предимствата и ограниченията при прилагане на някои специфични модулни реакции (по-известни като „клик“ реакции) за модифициране на полимери с биомедицинско приложение. Логично, последната глава от прегледа на литературата е посветена на съвременните мултифункционални полимерни наноносители на лекарствени вещества. В нея са разгледани някои от най-често използваните за целта синтетични полимери, отделено е внимание на стратегиите за насочване и акумулиране на полимерните наноносители в прицелни клетки и клетъчни органели, а във фокуса на дискусиата са поставени функционалните полимерни наноносители на биоактивното природно вещество куркумин. От литературния обзор може да се направи извода, че докторантът познава добре съвременното състояние и тенденциите за развитие в областта на мултифункционалните полимерни системи за контролиран пренос и насочено доставяне на лекарствени вещества.

Целта на дисертационната работа е ясно дефинирана, а набелязаните четири задачи са логични и добре обосновават и насочват изследванията за постигане на поставената цел.

Опитната част на дисертацията съдържа изчерпателна информация както за използваните разтворители, реактиви, материали и апаратура, така и за методите за получаване на полимерните носители и условията за формираните на тяхна основа на мултифункционални мицелни системи за доставяне на лекарствени молекули. Подбраните за изследването синтетични процедури, аналитични методи и биологични тестове за цитотоксичност и клетъчна интернализация са адекватни на целите на изследванията са описани коректно и в детайли.

Получените резултати са систематизирани и обсъдени в три глави в раздел **Резултати и обсъждане**, като първата от тях разглежда синтеза и охарактеризирането на проектираните полимерни структури: функционализиран предполимер (PEO с крайна клетъчно насочваща функция и реактивна алдехидна група в другия край на веригата), диблоков съполимери изграден от поли(D,L-лактид) (PLA) и поли(N,N-диметиламиноетил метакрилат) (PDMAEMA) декориран с клетъчно насочващи крайни групи, както и мултифункционален амфифилен триблоков съполимер съдържащ PEO, PLA и PDMAEMA и съответно функционализиран с насочващи лиганди и разградима връзка между блоковете. Бих искала специално да отбележа синтезирането на аналогичен триблоков съполимер без специфичните насочващи групи и без рН-чувствителна връзка между полиетерния и полилактидния блок, който впоследствие е използван за сравнителни изследвания на биологичната активност на разработените лекарство-доставящи системи. Основните характеристики и свойства на съполимерите са изследвани с помощта на геловопроникваща хроматография; динамично разсейване на светлината, инфрачервена и ултравиолетова спектроскопия, ядрено-магнитен резонанс; трансмисионна електронна микроскопия и др. Отлично впечатление прави умелото съчетаване на разнообразни методи за полимеризация и функционализиране и надграждане на полимерните архитектури и адекватното и детайлно охарактеризиране на съполимерите на всеки отделен етап от синтеза.

Във втората глава са обсъдени процесите на самоасоцииране на получените амфифилни съполимери, физикохимичните характеристики на функционални многослойни наноносители и тяхното натоварване и освобождаване с хидрофобното биоактивно вещество куркумин. При изследване на самоасоциирането на блоковете

съполимерите във водна среда е установено, че както функционалните ди- и триблокови съполимери, така и сравнителния нефункционализиран триблоков съполимер формират колоидно стабилни наноразмерни агрегати. При изучаване на свойствата на мултифункционалния триблоков съполимер във водна среда е показано, че при ниско рН връзката между PEO и PLA блоковете се разкъсва и това води до отделяне на полиетерният слой от повърхността на мицелите.

Третата глава е посветена на систематични *in vitro* изследвания на разработените нови полимерните наноносители на куркумин, включващи оценка на цитотоксичността, антипролиферативния ефект, способността им да предизвикват апоптоза на човешки туморни клетки, инхибирането на транскрипционния фактор *NF- κ B p-65* и пр. Като несъмнено достойнство на тази част от изследванията, а и на дисертационния труд като цяло, оценявам съчетаването на конвенционалните методи за охарактеризиране на съполимерните архитектури с прилагането на съвременни изследователски техники и подходящи тестове за определяне на биологичната съвместимост на мицеларните наноносители и антитуморната активност на техните конюгати с куркумин. Това обуславя задълбоченото и компетентно комплексно интерпретиране на получените резултати и е ключово за провеждането на качествени мултидисциплинарни изследвания.

Изводите в заключителния раздел на дисертационния труд са прецизно формулирани, отразяват обстойно и изцяло произтичат от проведените изследвания и са добре подкрепени от експерименталните резултати.

Оценка на съответствието между автореферата и дисертационния труд

Авторефератът в обем от 40 страници отговаря на изискванията и представя добре същността на дисертационния труд. В него са включени всички значими резултати от преведените изследвания, направените на тяхна основа изводи и формулираните приноси.

Характеристика и оценка на приносите в дисертационния труд

Основните приноси в дисертацията имат фундаментален научен характер, но и определен иновативен потенциал и се отнасят до „обогатяване на съществуващи знания“ в областта на получаването на нови наноразмерни носители на биоактивни вещества и установяване на техни специфични свойства. Оригиналните научни приноси на дисертацията бих определили така:

- Предложен е оригинален синтетичен подход за получаване на амфифилни блокови съполимери с предварително зададени свойства и специфична функционалност с оглед доставяне на биоактивна субстанция в клетъчните органели.
- За първи път са получени мултифункционални трислойни мицели декорирани с клетъчно и субклетъчно насочващи лиганди, при които външният полиетерен слой е способен да се отделя от мицелната повърхност в слабо кисела среда, а междинният слой осигурява ендозомно освобождаване на натовареното хидрофобното лекарство куркумин.
- Доказано е, че разработените нови мултифункционални системи успешно се интернализират в прицелните клетки и са способни да доставят активното вещество в специфични клетъчни органели.

Мнение за публикациите на докторанта по темата на дисертационния труд

Резултатите от изследванията по дисертацията са отразени в две публикации в реномирани международни издания: *RSC Advances* (IF за 2016 г. **3.108**, Q1) и *ACS Biomaterials Science & Engineering* (IF за 2019 г. **4.152**, Q1), в които докторантката е първи автор. Забелязани са 5 цитирания на първата публикация и 14 цитирания на втората. Части от дисертацията са докладвани на 3 международни и 5 национални национални научни форуми, на които докторантката е представила 2 устни съобщения и 6 постери. При участията си тя е отличена с награда за най-добър постер на Шеста постерна сесия “*Младите учени в света на полимерите*” в Института по полимери – БАН (2015 г.) и награда за отлично представен доклад на *Интердисциплинарен докторантски форум* в БАН (2016 г.).

Критични бележки и коментари

Нямам съществени критични бележки и въпроси по дисертационния труд. Познавам Димитрина Бабикова от постъпването ѝ в ИП-БАН и имам непосредствени впечатления за нейното научно развитие под компетентното ръководство на проф. Ивайло Димитров и в стимулиращата за млади учени среда в Лаборатория Полимеризационни процеси. Изявите на Димитрина Бабикова на научни форуми, на които съм била свидетел, потвърждават личния ѝ принос в изследванията, а придобитите по време на докторантурата знания и опит несъмнено са добра основа за успешна научна кариера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертацията на Димитрина Бабикова съдържа оригинални научни приноси в областта на получаването и изследването на мултифункционални полимерни наноносители на биологично активни субстанции. Обемът и качеството на дисертационния труд отговарят напълно на критериите за присъждане на образователната и научна степен „доктор”. Удовлетворени са всички изисквания, заложи в Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото прилагане, в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в Българска академия на науките, както и в съответния Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в Института по полимери - БАН. Това ми дава основание да оценя положително дисертационния труд и да подкрепя с убеденост **присъждането на образователната и научна степен “доктор” на Димитрина Георгиева Бабикова.**

13.02.2023 г.

Рецензент:

проф. д-р Даринка Христова