

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Елена Василева
Факултет по химия и фармация, СУ“Св. Кл. Охридски“
относно дисертационен труд на
Димитрина Бабикова,
докторант в Институт по полимери, БАН
на тема: „Функционални блокови съполимери за пренос и насочено доставяне на
лекарствени вещества в клетки и клетъчни органели“
за придобиване на научна и образователна степен “доктор” по област на висше
образование: 4. Природни науки, математика и информатика,
професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност „Химия на
високомолекулните съединения“

Представената дисертация на докторант Димитрина Бабикова има амбициозна и от съществено значение за съвременната наука цел, а именно чрез използване на съвременни методи за синтез и функционализиране на полимери да бъдат създадени макромолекули, които от една страна могат целенасочено да достигнат до желаната тъкан/клетки, чрез прикачване на подходящи функционални групи, които да ги насочат прицелно към тях, и в същото време да успеят да доставят носеното от тях лекарствено вещество в тези клетки чрез наличието на лабилни, рН чувствителни връзки, способни да отделят част от макромолекулата и по този начин да осигурят вътреклетъчно интернализирание, включително прицелно доставяне до оклетъчни органели. В същото време тези полимери отговарят на изискванията да не са цитотоксични, а носеното от тях лекарствено вещество (куркумин) индуцира апоптоза и проявява инхибиращо действие спрямо NF- κ B транскрипционния фактор в туморни клетъчни линии и техните резистентни варианти. Поставената цел на дисертацията е предизвикателство, тъй като изисква сложен път на синтез и функционализиране, както и детайлно охарактеризиране на поведението на тези нови носители в *in vitro* условия, но всички те са дефинирани много добре в поставените конкретни задачи.

Литературният обзор включва 244 литературни източника и е написан на 41 страници. Той представя широк набор от методи за контролиран синтез на блокови съполимери с различни архитектури. Механизмите, както и предимствата и недостатъците на описаните методи за полимеризация и функционализиране на полимери са представени ясно и кратко, с видимо разбиране от страна на докторантката. Следват основните характеристики на хомополимерите, чиито блокове са включени в блоковете съполимери, разработени в дисертацията, както и данни за лекарственото вещество, избрано да бъде натоварено в тези нови полимерни носители, а именно куркумин. Представени са и полимерни носители с подобни характеристики, докладвани и известни досега в литературата. Огромният обем информация, представена в рамките на обзора, обаче, не позволява ясното очертаване на проблема, който е поставен за разрешаване в основата на дисертацията. За това допринася и липсата на критично представяне на информацията,

обозрѣт по-скоро изрежда отколкото критично да представи методите за синтез и досега разработените полимерни носители, имащи същата задача.

Експерименталната част е представена на 17 страници, като описанието на извършените експерименти е ясно, кратко и точно. Прави впечатление доброто боравене от страна на докторантката с многообразието от методи, използвани за синтез и охарактеризиране на получените блокови съполимери, както и за функционализирането им. Тази част на работата показва добро познаване на методите, а след това и способност за разчитане на получените експериментални резултати.

Частта на дисертацията, в която са представени и дискутирани научните резултати е представена на 56 страници, наситена е с резултати, описани точно и ясно. Прави много добро впечатление начина по който са представени и дискутирани научните резултати – без излишна многословност, с критично разглеждане и обосноваване на избраните методи за синтез, описвани в същото време достатъчно детайлно. Представените нови носители са не само охарактеризирани от химична гледна точка, но е изследвано тяхното поведение в *ин витро* условия, наподобяващи реалните условия, в които те биха били прилагани. Всички резултати от тези *ин витро* изследвания подкрепят зададеното чрез синтеза „програмирано“ поведение на новите блокови съполимери, носители на куркумин, което потвърждава и началния дизайн на експеримента, т.е. правилността на избрания подход.

Очертаните приноси на дисертацията много точно илюстрират получените резултати. Приносът в разработването на последователността от стъпки на синтез и функционализиране на тези нови полимерни носители е съществен, защото той може да бъде отнесен за много други лекарствени вещества, което разширява значимостта на направените изследвания и показва многостранността и универсалността на избрания подход и на разработените нови полимерни носители. Представеното научно изследване е много добре планирано, всяка стъпка е добре обоснована и следва логически от поставената цел, изпълнението е постигнато с помощта на много и подходящи методи за синтез и охарактеризиране. Всичко това показва задълбочено мислене и прецизна работа в посока решаване на поставения проблем от страна на докторантката и нейния ръководител.

Дисертацията отговаря напълно на специфичните изисквания на Института по полимери, БАН, а именно:

- съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в областта на полимерната наука
- има вида и обема, съответстващи на съвременните изисквания в областта на полимерните изследвания
- обединява резултати, включени в две научни публикации (в *RSC. Advances* и в *ACS Biomater. Sci. Eng.*), по които има забелязани голям брой цитати (съответно 5 и 14). И двете списания, в които са публикувани резултатите, са с висок импакт фактор (съответно 3.108 и 4.152) и в Q1 квартали.
- Авторефератът отговаря на съдържанието на дисертацията и правилно отразява нейните приноси.

Имам следните въпроси към докторантката:

1. Как е проследено пречистването с активен въглен на поли(D,L-лактид) (A-PLA₁₉-OH) от излишъка от реагента, използван при реакцията на естерификация (стр. 64)?

2. Не става ясно защо двата избрани диблокови съполимери за по-нататъшно натоварване с куркумин са именно В1 и В2.
3. Моля ви, доизяснете изречението: „Приблизително еднаквите положителни стойности на зета-потенциалите за натоварените и ненатоварените мицели са указание, че лекарственото вещество е включено главно в хидрофобните ядра на частиците, а не в близост и на повърхността им.“ (стр. 79) Защо се очаква включването на куркумина в частиците да промени заряда им? Как се променя размера на частиците след натоварването им с куркумин?
4. На стр. 85 е написано: „Натоварените с ЛВ носители са охарактеризирани с динамично и електорфоретично разсейване на светлината. Резултатите не показват съществени разлики в средните диаметри, разпределението по размери и зета-потенциалите на частиците, сравнени с тези, измерени за ненатоварените мицели.“ В прилежащата към този текст Таблица 4, обаче, са представени данни за размера на ненатоварените мицели. Какви са характеристиките на натоварените с куркумин триблокови мицели?

Всички тези въпроси произтичат от интересната тема и значимостта на получените резултати, както за полимерната наука, така и за съвременната фармацевтична наука.

Всичко това ми дава основание убедено да препоръчвам на научното жури и да гласувам „за“ присъждане на Димитрина Бабикова на образователната и научна степен „доктор“ по област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност „Химия на високомолекулните съединения“.

.....
/доц. д-р Елена Василева/

12.02.2023 г.
гр. София