

ОТГОВОРИ НА РЕЦЕНЗИИТЕ И СТАНОВИЩАТА

от Ина Бориславова Анастасова

относно дисертационен труд на тема *„Електроовлаknени хибридни материали от поли(L-лактид-съ-D,L-лактид) и производни на хитозана с насочено моделиран дизайн за потенциални приложения в биомедицината и за фотокаталитично пречистване на води“*, представен за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, **научна специалност „Полимери и полимерни материали“**

Бих искала да изразя своята искрена благодарност към уважаемите членове на Научното жури за внимателния и критичен прочит на моя дисертационен труд и автореферат. Благодаря им не само за високата оценка на труда ми, но и за отправените въпроси, препоръки и критични бележки, които със сигурност ще допринесат за подобряване на бъдещата ми научна работа.

Рецензия на проф. дн Мариана Аргирова, ФФ-МУ-Пловдив

Единствената ми забележка е по отношение използването на термина „УВ светлина“, тъй като светлина е само тази част от електромагнитния спектър, която се възприема от човешкото око.

Съгласна съм, че строго погледнато светлината е само частта от електромагнитния спектър, възприемана от човешкото око. В текста съм използвала термина „УВ светлина“ като утвърдена в научната литература условна номенклатура за ултравиолетовото излъчване.

Рецензия на чл.-кор. проф. дн Петър Петров, ИП-БАН

Считам за спекулативно твърдението, че комплексите на влакнести материали от PLDLLA/Ch-8Q с Cu^{2+} и Fe^{3+} , при които преживяемостта на нормалните клетки е прекалено ниска, са подходящи материали за приложение за лечение на рани и за локално лечение на ракови заболявания. Логичният извод от наличните данни е, че тези материали не са подходящи за медицински приложения. Според мен оригиналните елементи на втората разработка се отнасят за състава и структурата на материалите и използвания смесен разтворител, а не за подхода за получаване. Бих препоръчал употребата на термините молна маса вместо молекулна маса; масово съотношение вместо тегловно съотношение; термична деструкция вместо термично разлагане. Също така, препоръчвам в бъдещи проучвания да се изследват механичните свойства на влакнестите материали, като якост на опън, модул на еластичност и удължение при скъсване.

Съгласна съм, че получените резултати позволяват категорично заключение за потенциално приложение в биомедицината единствено на влакнестите PLDLLA/Ch-8Q материали. По отношение на втората разработка – приемам, че основният принос се отнася

до състава и структурата на материалите, както и използвания смесен разтворител, а не до метода за получаване. Съгласна съм с препоръката за използване на правилната номенклатура на споменатите термини и приемам препоръката за изследване на механичните свойства.

По отношение на поставените въпроси:

1. При синтеза на Шифовата база на хитозана, защо е необходимо да се добавя абсолютен етанол към водния разтвор на полимера, преди прикапването на реагента 8-хидроксихинолин-2-карбоксалдехид, който също е разтворен в етанол?

Добавянето на абсолютен етанол към разрежения воден разтвор на хитозан в оцетна киселина преди прикапването на разтвора на 8-хидроксихинолин-2-карбоксалдехида е необходимо, тъй като този реагент има ограничена разтворимост във вода и във воден разтвор на оцетна киселина. Използването на абсолютен етанол предотвратява образуването на утайка при смесването на двата разтвора и осигурява ефективно протичане на образуването на Шифовата база между хитозана и 8-хидроксихинолин-2-карбоксалдехида.

2. В гореописаната реакция е използван хитозан със средна вискозиметрична молна маса 380000 g/mol и степен на деацетилиране 80%. Как са изчислени моловете полимер (2.5 g, 14.8 mmol)?

За изчисляване на моловете на хитозана е използвана средната молна маса на едно повтарящо се мономерно звено, като се взема предвид и степента на деацетилиране на полимера (80%). В използвания хитозан 80 % от звената са глюкозаминови (161 g/mol), а 20 % са N-ацетилглюкозаминови (203 g/mol), което дава средна молна маса на звено от 169.4 g/mol. Моловете на полимера се определят като грамовете хитозан се разделят на средната молна маса.

3. От предоставените данни за динамичния вискозитет (стр. 50) става ясно, че предилните разтвори на Шифовата база на хитозана имат по-нисък вискозитет от разтвора на немодифицирания хитозан. Как бихте обяснили това, предвид факта, че теоретично молната маса на модифицирания полимер е по-висока от тази на изходния хитозан?

На стр. 50 се разглежда промяната на динамичния вискозитет на предилните разтвори на PLDLLA, PLDLLA/Ch и PLDLLA/Ch-8Q, което се дължи на два основни фактора. Първо, при модифицирането на хитозана с 8-хидроксихинолин-2-карбоксалдехида броят на свободните аминогрупи намалява, което води до понижаване на вискозитета вследствие на отслабване на полиелектролитния ефект и намаляване на междумолекулните водородни връзки. Второ, при различните тегловни съотношения PLDLLA:Ch-8Q (70:30 и 50:50) намалява съдържанието на PLDLLA, което допълнително допринася за по-нисък вискозитет на предилния разтвор.

4. След 3 часа облъчване с UV светлина хибридните материали, съдържащи ZnO разграждат 90 - 92 % от моделния замърсител. Възможно ли е (и при какви условия), този резултат да се подобри?

След 3 часа на УВ-облъчване, хибридните материали с ZnO разграждат 90 - 92% от моделния замърсител, като при следващи цикли активността достига 95 - 97%. По-ниската стойност при първия цикъл вероятно се дължи на недостатъчно време за омокряне на матовете, което може да се преодолее чрез увеличаване на времето на облъчване.

Становище на проф. д-р Елена Василева, ФХФ-СУ „Св. Кл. Охридски“

Препоръки:

1. Не е коректен израз „стъкловиден преход“, би следвало да се използва „преход на встъкляване“.

В научната литература, както на български, така и на английски (*glass transition*), е допустимо използването на термина „стъкловиден преход“, но считам, че по-коректно е да се използва изразът „преход в стъкловидно състояние“.

2. На Фигура 12 би било добре да се представят и DSC кривите за хитозан и за 8-хидроксихинолин.

Съгласна съм, че добавянето на DSC кривите за хитозана и за 8-хидроксихинолина би било от полза за по-пълна картина, но при вече представените пет криви това значително би утежило Фигура 12.

3. Схема представяща комплексообразуването на Fe^{3+} и Cu^{2+} йони от влакнестите материали от PLDLLA/Ch-8Q би била от полза.

Резултатите от EPR и XPS анализите показаха еднозначно, че Fe^{3+} и Cu^{2+} йоните в матовете са координирани предимно с 8Q остатъците на Шифовата база Ch-8Q. Съгласна съм, че схема би улеснила възприемането и въпреки сложността на координирането ще представим такава.

Въпроси:

1. Имате ли обяснение на наблюдаваното намаление на динамичния вискозитет на предилните разтвори на PLDLLA при добавяне на хитозан, както и при включване на Шифовата база Ch-8Q. Защо предилният разтвор използван за получаване на PLDLLA/Ch-8Q 50:50 има най-нисък вискозитет?

В отговорите на въпрос 3 на чл.-кор. Петров този ефект вече беше обяснен с намаляване на междумолекулните взаимодействия и полиелектролитния ефект, както и с по-ниската концентрация на PLDLLA при различните тегловни съотношения.

2. Направено ли е количествено определяне на комплексообразувателите (Fe^{3+} и Cu^{2+} йони) в матовете от PLDLLA/Ch-8Q или пък опит за оптимизиране на съдържанието на тези йони в матовете?

Не е провеждано количествено определяне на йоните в матовете от PLDLLA/Ch-8Q, нито са извършвани вариации в тяхното количество. Концентрациите на разтворите и времето на реакцията бяха избрани въз основа на предишни изследвания, а XPS и EPR анализите потвърдиха координацията на металните йони. Съгласна съм, че количественото

определяне на йоните в матовете би могло да предостави допълнителна информация и да разшири изследването.

3. Правени ли са тестове за стабилност на получените хибридни матове на базата на PLDLLA, Fe_3O_4 и ZnO , с оглед потенциално отделяне на включените в тях наночастици?

Да, правени са тестове за определяне на загубите на тегло на включените в матовете наночастици чрез измерване на масата на влакнестите материали преди и след 5 цикъла на облъчване, което е споменато на стр. 83 в дисертацията. Резултатите показват, че загубата е незначителна, което потвърждава, че наночастиците остават включени във влакната и не се отделят в разтвора.

Становище на проф. д-р Даниела Карашанова, ИОМТ-БАН

Нямам критични бележки към работата на докторант Ина Анастасова. Похвално е, че въз основа на придобития опит и знания тя има визия за по-нататъшното развитие и продължаване на изследванията върху хибридните материали с изследваните и подобни състави и намирането на техни приложения в биомедицината и екологията.

Благодаря за положителната оценка и подкрепата.

Становище на доц. д-р Наталия Тончева-Мончева, ИП-БАН

Препоръки и бележки:

1) С оглед на значителния обем на обзора, по-синтезираното представяне на част от литературните данни би допринесло за по-добър структурен баланс и по-ясно открояване на собствените научни приноси на дисертационния труд. При разглеждането на PLDLLA като клас материали изложението остава на по-общо ниво. Би било уместно да се обсъдят по-конкретно диапазоните на молекулните маси и съотношенията L/DL . Това би засилило връзката между литературната обосновка и използвания в работата съполимер PLDLLA.

Благодаря за направената препоръка. Съгласна съм, че по-синтезираното представяне на част от литературните данни би подобрило баланса на обзора и би открито по-ясно собствените научни приноси.

2) Синтезът на Шифовата база на хитозана е подробно описан и добре охарактеризиран структурно. Предвид обработката в кисела среда при повишена температура е уместно да се оцени евентуалната промяна в молекулната маса на хитозана (напр. чрез вискозиметрия). Контролен експеримент без 8QCHO би позволил по-ясно разграничаване между ефектите от химичната модификация и тези, обусловени от реакционните условия.

Успешното електроовлажняване показва, че са намерени оптимални условия, при които молекулната маса остава в диапазон, подходящ за формиране на влакна, но съм

съгласна, че допълнително изследване в тази насока би позволило по-ясно разграничаване между ефектите от химична модификация и тези, обусловени от реакционните условия.

3) На фиг. 12, в DSC термограмите са включени температурни интервали, в които протичат процеси на термично разлагане. Тъй като DSC не е подходящ метод за изследване на термична стабилност, включването им не допринася за коректната интерпретация на резултатите. От гледна точка на по-ясното визуализиране, по подходящо би било DSC анализът да се ограничи до температурния диапазон, в който материалите са термично стабилни. При системите, съдържащи хитозан и хитозанови производни, се наблюдава широк ендотермичен ефект в областта 25–100 °C, свързан с отделяне на адсорбирана и свързана вода в Ch и Ch-8Q. Тъй като температурата на встъпяване на PLDLLA попада в същия температурен интервал, тези процеси се припокриват, поради което изводите за липса на влияние на добавките върху подвижността на полимерните вериги следва да се разглеждат с повишено внимание.

Съгласна съм, че DSC не е най-подходящият метод за оценка на термичната стабилност и представянето трябва да е ограничено до температурния диапазон, в който материалите са стабилни. Отчитам също, че припокриването на ендотермичния ефект, свързан с отделяне на вода от Ch и Ch-8Q, с температурата на встъпяване на PLDLLA изисква по-внимателна интерпретация на резултатите.

4) В Глава 1. (стр 51.), обсъждането на образуването на вторични тънки влакна в резултат на разцепване на струята е коректно и съответства на литературните данни. Към това обяснение може да се добави и влиянието на повишената електропроводимост на разтворите, съдържащи Ch и Ch-8Q, която води до усилване на електрическите сили в струята и благоприятства формирането на разклонени и по-фини влакнести структури.

Приемам уточнението, че повишената електропроводимост на разтворите, съдържащи Ch и Ch-8Q, може да допринесе за усилване на електрическите сили в струята и съответно да благоприятства формирането на разклонени и по-фини влакна.

Въпроси:

1. Извършвано ли е количествено определяне на металното съдържание във влакнестите материали след комплексообразуването с Cu^{2+} и Fe^{3+} , което да позволи разграничаване между координационно свързани метални йони и евентуално физически задържани остатъци от соли?

Както беше споменато и в отговора на въпрос 2 на проф. Василева, комплексообразуването с Cu^{2+} и Fe^{3+} йони е потвърдено чрез XPS и EPR анализите. Количествено определяне на металното съдържание не е извършвано, но матовете бяха многократно промивани с абсолютен етанол за отстраняване на некоординирани соли, с цел отстраняване на физически свързани остатъци.

2. Как може да бъде оценена селективността на цитотоксичното действие на материалите, съдържащи комплекси на Ch-8Q с Cu^{2+} и Fe^{3+} , предвид наблюдаваното понижаване на жизнеспособността както на туморни, така и на нормални клетки, с оглед потенциалната им приложимост при локално приложение?

Резултатите от МТТ тестовите показват, че комплексите на PLDLLA/Ch-8Q с Cu^{2+} и Fe^{3+} понижават значително жизнеспособността както на туморните (HeLa и MCF-7), така и на нормалните BALB/c 3T3 клетки, което показва липса на селективност при изследваната концентрация. За разлика от тях, матовете от PLDLLA/Ch-8Q без метални йони проявяват противотуморна активност при запазена жизнеспособност на нераковите клетки. Оценката на селективността на металните комплекси обаче изисква допълнителни изследвания в по-широк концентрационен интервал, което на този етап не е направено.

3. Изследвана ли е устойчивостта на повърхностно отложения ZnO/QCOS при контакт с водна среда, преди и след експозиция, с оглед водоразтворимия характер на QCOS и предвидените екологични приложения?

Както беше посочено в отговора на въпрос 3 на проф. Василева, устойчивостта на отложения ZnO/QCOS при контакт с водна среда е изследвана гравиметрично чрез измерване на масата на матовете преди и след 5 цикъла на облъчване. Въпреки водоразтворимия характер на QCOS, загубите на маса са минимални, което показва, че наночастиците не се отделят в разтвора. Материалите запазват над 90% фотокаталитична активност при многократна употреба и не проявяват видими структурни промени.

17.02.2026 г.

С уважение,

Ина Анастасова