

РЕЦЕНЗИЯ

от

проф. д-р Ивайло Владимиров Димитров
Институт по полимери – БАН

член на научно жури във връзка с процедура за защита на дисертация 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

Автор на дисертационния труд: ас. Ерик Василев Димитров

Тема: „Макромолекулен дизайн и синтетични стратегии за получаване на полимери с приложения за пренос и доставяне на биологично активни вещества и олигонуклеотиди“

Научни ръководители: проф. дхн Станислав Рангелов и доц. д-р Наталия Тончева-Мончева

Настоящата рецензия е изготвена на основание на Заповед на Директора на Института по полимери при Българската академия на науките (ИП–БАН) № РД-09-54 от 07.04.2026 год. и решение на заседанието на научното жури от 22.04.2026 год. Тя е съобразена с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за неговото прилагане (ППЗРАСРБ), Правилника на за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в Българска академия на науките и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИП–БАН.

1. Представяне на кандидата

Ерик Василев Димитров завършва висшето си образование в Медицинския университет – София и се дипломира през 2024 год. като придобива ОКС „магистър“ по специалността *медицина* и професионалната квалификация *лекар*. От 2019 год. досега работи в ИП–БАН като първоначално заема длъжността „*техник, химия*“, а от 2024 год. заема академичната длъжност „*асистент*“. През 2025 год. Ерик Димитров е зачислен като докторант в самостоятелна форма на обучение в ИП– БАН, като е отчислен с право на защита в началото на 2026 год. Още от постъпването си на работа в Института по полимери Ерик Димитров работи активно по множество научноизследователски проекти (общо 10). Представил е резултати от изследванията си като постерни и устни съобщения на значителен брой национални и международни форуми, като повечето му участия са отличени с награди. Ерик Димитров е носител на наградата на БАН „Иван Евстратиев Гешов“ за най-млади учени до 30 години, в научно направление „Нанонауки, нови материали и технологии“ за 2025 год., наградата „Проф. Иван Шопов“ на Съюза на

химиците в България „Изявен млад учен в областта на полимерите“ за 2024 год. и наградата на акад. Иван Юхновски „Изявен млад учен в областта на органичната химия“ за 2024 год.

2. Оценка за изпълнение на минималните изисквания и количествените критерии, посочени в Правилника на ИП–БАН съгласно Приложение 1

Съгласно чл. 6 (1) от ЗРАСРБ, чл. 24 (1) от ППЗРАСРБ, чл. 2 т.1 от Правилника на БАН и чл. 28 от Правилника за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИП–БАН е необходимо кандидатите за придобиване на образователната и научна степен (ОНС) „доктор“ да отговарят на минимални изисквания по две групи показатели: *Показател А* - представен дисертационен труд (50 т.) и *Показател Г* - научни публикации (30 т.). Ас. Димитров е представил дисертационен труд, в който е включил 5 научни публикации в реномирани международни списания, попадащи в първи квартал (Q1) по метриците на Web of Science и/или Scopus. По този начин той е събрал 175 т., значително надвишаващи минимално изискваните 80 т. Нещо повече, ас. Димитров е събрал допълнително 150 т. по *Показатели Д и Е*, които не са задължителни за придобиване на ОНС „доктор“ и отразяват цитирания на представените публикации и участия на кандидата в национални и международни научни проекти.

3. Преглед на дисертационния труд и анализ на резултатите

Изследванията, представени в дисертационния труд на ас. Ерик Димитров са в актуалната и перспективна област на полимерната наука, свързана с дизайн и получаване на амфифилни съполимери с желани състав, архитектура и свойства чрез прилагането на съвременни методи за синтез и/или модификация и последващото им използване за формирането на наноразмерни носители на нискомолекулни биологично активни вещества или олигонуклеотиди.

Дисертационният труд на ас. Димитров е написан на 173 страници и съдържа 124 фигури, 13 таблици и 54 неномерирани структурни формули и схеми. Цитирани са 153 литературни източника, повече от половината от които са публикувани през последните 15 години. Трудът е оформен съгласно изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИП–БАН, като е структуриран в следните раздели: въведение, литературен обзор, цел и задачи, експериментална част, резултати и обсъждане, обобщение и изводи, приноси, приложение със списъци (научни публикации, цитати, участия в научни форуми и проекти, награди) и библиография.

Литературният обзор включва основи понятия за (съ)полимерите и тяхната архитектура. Разгледани са накратко условията за протичане както на конвенционални, така и на „живи“/контролирани полимеризационни процеси, а също така и прилагането им

за получаването на блокови съполимери. Особено внимание е отделено на т.нар. „клик“ химия, обединяваща група високоефективни химични реакции, водещи до количествено свързване както на нискомолекулни съединения така и на полимерни вериги. Описани са механизмите на най-широко използваните типове „клик“ реакции. По-нататък са разгледани методите за получаване на синтетични биосъвместими, биоразградими, температурно- или рН-чувствителни полимери като поли(етилен гликол), полиглицидол, поли(ϵ -капролактон), поли(2-алкил-2-оксазолини), поли(акрилова киселина) и др., а също така и синтетичен аналог на фосфолипидите. Всички те са използвани по-нататък като сегменти в получените макромолекулни архитектури. Обзорът завършва с обобщение и изводи демонстриращи разширените възможности, които предлагат съвременните методи за контролирана полимеризация и „клик“ реакциите при разработването на подходящи синтетични стратегии за получаването нови наноносители на активни вещества с подобрени отнасяния.

Целта на дисертационния труд е ясно дефинирана като за осъществяването ѝ са формулирани 2 групи от конкретни задачи, свързани с получаването на разнообразни полимерни архитектури, изследване на самоасоциирането им във водна среда и потенциалното им приложение като наноносители на биологично активни вещества.

В *експерименталната част* са описани използваните материали (реагенти, мономери и разтворители) и методи за охарактеризиране на (съ)полимерите и техните асоциати. Описани са внушителен брой синтетични процедури (над 50) за получаването на мономери, (съ)полимери, тяхното функционализиране и формирането на разнообразни линейни и разклонени макромолекулни архитектури чрез подходящи „клик“ реакции.

Изследванията на ас. Димитров по темата на дисертацията са систематизирани и дискутирани в раздела *Резултати и обсъждане*. В съответствие с формулираните задачи, произтичащи от поставената цел, резултатите са обединени в 4 основни групи. *Първият подраздел* обхваща получаването и детайлното охарактеризиране на серия от амфибилни полимер-липидни конюгати. Първоначално е синтезиран фосфолипидния аналог 1,3-дихексадецилоксипропан-2-ол (DHP), чиято хидроксилна група е използвана впоследствие за въвеждането на крайни азидна или алкинова функционалности, превръщайки го в подходящ реагент за модулни реакции. На следващ етап чрез анионни, катионни или радикалови контролирани полимеризационни процеси и/или подходящи модификации са получени и охарактеризирани серия от добре дефинирани полимери с ниска дисперсност, съдържащи крайни азидни или алкинови групи. Така са получени алкин-функционализиран защитен полиглицидол и азид-функционализираните: метоксиполиоксиетилен, поли(2-изопропил-2-оксазолин), поли(трет-бутилакрилат), поли(етокситриетиленгликолакрилат) (PETEGA-N₃). Полимеризациите са проведени така, че получените полимери да са със сравними молни маси, имайки предвид и последващото освобождаване на защитните групи

при два от полимерите. На следващ етап полимерите са свързани с подходящо функционализиран DHP чрез мед-катализирана азид-алкин „клик“ реакция като за всеки конкретен случай са подбрани оптималните реакционни условия. Прави впечатление способността на докторанта да намира оригинални решения при възникнали затруднения в процеса на работа. Например, за пълното отстраняване на излишъка от DHP-хексиноат при реакцията на свързването му с PEGGA-N₃ Ерик Димитров е синтезирал алкин-улавяща смола чрез радикалова съполимеризация на дивинилбензен и 4-(хлорометил)стирен и последващо азидиране на омрежения продукт. След освобождаването на защитните групи от конюгатите на DHP с полиглицидол и с полиакрилова киселина са получени серия от амфифилни полимер-липидни конюгати, които самоасоциират във водна среда, формирайки наноструктури с различна морфология в зависимост от дължината и топологията на полимерния сегмент. *Вторият подраздел* включва разработването на синтетични подходи за получаването на липид-функционализирани олигонуклеотиди, представляващи значителен интерес с оглед формирането на липозомни сферични нуклеинови киселини (СНК) във водна среда, които са способни да доставят генетичен материал в клетките без използването на трансфекционни агенти. За целта синтезираният фосфолипиден аналог DHP е удължен с къс полиетерен спейсър, след което крайната хидроксилна група е превърната в азидна. За получаването на нуклеолипид е приложена съответно азид-алкин „клик“ реакция между азид-функционализирания DHP и олигонуклеотид, функционализиран с краен цикличен алкин (DBCO), протичаща в отсъствие на метален катализатор. Отделно, чрез анионна полимеризация на алилглицидилов етер, иницирирана от калиев алкохолат на DHP са въведени средно по 3 странични алилови групи. В този случай, нуклеолипид е получен чрез УВ-индуцирана тиол-ен „клик“ реакция с тиол-функционализиран олигонуклеотид. Липозомни СНК са формирани, във водна среда чрез съасоцииране с фосфолипид и холестерол. При самоасоциирането на първия тип нуклеолипиди са получени и везикуларни СНК с гъсто разположени по повърхността олигонуклеотидни вериги. Изследвана е морфологията на частиците и е доказано интернализиранието им в клетките. Концепцията за разработване на синтетични подходи за получаването на сферични нуклеинови киселини е доразвита в *третия подраздел* от изследвания, представени в дисертационния труд на ас. Ерик Димитров. Той включва получаването и охарактеризирането на присадени полимер-олигонуклеотидни конюгати с различно разположение на страничните вериги, които са способни да самоасоциират във водна среда, формирайки СНК с полимерни ядра. Чрез контролирана радикалова (съ)полимеризация са получени хомополимер на 4-(хлорометил)стирен и негови блокови и статистически съполимери със стирен. Впоследствие страничните хлорни групи на полимерите са превърнати в азидни чрез реакция с натриев азид. Полиазидните производни на (съ)полимерите са използвани за конюгиране чрез некатализирана „клик“ реакция с DBCO-модифицирани олигонуклеотиди. Трите типа хибридни съполимери формират спонтанно СНК във водна среда, които са

охарактеризирани със статично, динамично, електрофоретично разсейване на светлината и трансмисионна електронна микроскопия. Проведени са и първоначални ин витро изследвания на системите за цитотоксичност, устойчивост на ензимна деградация и клетъчно интернализирание, показващи обещаващи резултати. *Четвъртият подраздел* от изследванията на ас. Димитров се отнася до прилагането на модулния подход на „клик“ химията за получаването на добре дефинирани амфифилни линейни и звездовидни блокови съполимери, съдържащи поли(ϵ -капролактон) (PCL) и полиглицидол. Прекурсорът на хидрофилния блок е получен чрез „жива“ анионна полимеризация на защитен глицидол, завършена с няколко пропиленоксидни звена. Крайна алкинова група е въведена чрез естерификация с 4-пентинова киселина. За получаването на линеен триблоков съполимер е използван α,ω -хетеробифункционален PCL, докато за получаването на звездовидни блокови архитектури са използвани три- и четирираменни PCL-звезди. Крайните хидроксилни групи на тези полимери са превърнати в азидни и блоковете архитектури са получени чрез азид-алкин „клик“ реакции. Накрая са премахнати защитните групи от полиглицидоловите блокове, превръщайки полимерните архитектури в амфифилни. По-нататък, съполимерите са използвани за модифициране на ниозоми. Изследвани са възможностите за използването им като наноносители на канабидиол.

4. Оценка на приносите

Научните приноси на дисертационния труд могат да се обобщят както следва: (i) Разработване и прилагане на оригинални синтетични подходи, включващи комбинация на „живи“/контролирани полимеризации и високоефективни „клик“ реакции за получаването на добре дефинирани амфифилни полимерни архитектури, изградени от биосъвместими и/или биоразградими сегменти с предварително зададени молекулно-масови характеристики, топология и функционалност; (ii) Изследване на само- или съасоциирането на получените полимерни архитектури в разнообразни наноагрегати и на потенциалното им приложение за доставяне на биологично активни вещества и олигонуклеотиди.

5. Оценка на качествата на автореферата

Авторефератът отразява коректно всички резултати от изследванията, представени в дисертационния труд.

6. Критични бележки, коментари и препоръки

Дисертационният труд на ас. Ерик Димитров обхваща значителна по обем работа, но въпреки това е написан стегнато. Смятам, че представените изследвания са лично дело на докторанта, който при осъществяването им е придобил нови знания, експериментални умения и способност задълбочено да тълкува получените резултати, прилагайки съвременни синтетични и аналитични методи. Отлично впечатление прави умението на докторанта да намира удачни решения при възникването на проблеми в процеса на работа.

Бих искал да отбележа някои от забелязаните неточности в текста: на Фигура 1.46 е представена схема за полимеризация на N,N-диметиламиноетилакрилат, а не на PDMAEMA, както е написано в подфигурния текст; формулата на звездовидния PCL на стр. 84 не е представена коректно; по-правилно би било хлорометилните групи в съ(полимерите) на стр. 132 да се отбележат като странични такива вместо „хлорни атоми в страничната си верига“; калиевият *трет*-бутоксид (стр. 137) е инициатор, а не катализатор; номерацията на повечето от фигурите в подраздел III.4.2 не отговаря на тази в текста; извод №3 се съдържа в предходния.

Имам и следните въпроси:

- Полученият полимер-липиден конюгат DHP-PEEGE разтворим ли е в DMSO? При сравняването на ЯМР-спектрите на конюгатите преди и след освобождаване на защитните групи е добре, когато е възможно, те да са снети в един и същ деутериран разтворител.

- За да изпълнят успешно функциите си сферичните нуклеинови киселини предполагат наличието на гъсто и радиално разположени олигонуклеотидни вериги по повърхността на частиците. При представеното получаване на липозомни СНК синтезираните нуклеолипиди представляват около 2 мол% от състава на липозомите. Това достатъчно ли е частиците да проявяват характерните свойства на СНК? Извършвани ли са сравнителни изследвания (напр. устойчивост на ензимна деградация и клетъчна интернализация) на липозомните СНК и на тези, получени чрез самоасоцииране на нуклеолипид?

7. Заключение

Дисертационният труд на Ерик Василев Димитров като обем на извършените изследвания и качество на получените научни резултати не само, че напълно отговаря, но и значително надвишава изискванията за ОНС „доктор“ на Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за неговото прилагане, както на съответния Правилник на БАН и е в съответствие с Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИП–БАН. Затова давам своята **положителна оценка** и предлагам на членовете на уважаемото Научно жури да гласуват за присъждане на ас. Ерик Василев Димитров на образователната и научна степен “доктор”.

Дата:

19.06.2026 год.

РЕЦЕНЗЕНТ:

проф. д-р Ивайло Димитров