

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационния труд на

инж. Йоанна Георгиева Костова

на тема **„СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НА СТЬКЛОВИДНИ МАТЕРИАЛИ, СЪДЪРЖАЩИ АНТИБАКТЕРИАЛНИ ЕЛЕМЕНТИ“** ,

представена за получаване на образователна и научна степен „доктор” по научна специалност 5.10 Химични технологии (Технология на силикатите, свързващите вещества и труднотопимите неметални материали)

Факултет по металургия и материалознание, Катедра „Технология на силикатите”, Химикотехнологичен и Металургичен Университет– София

Рецензент: Професор д-р, Людмила Владимирова Кабаиванова-Миланова, Институт по микробиология „Стефан Ангелов“ – БАН

Рецензията е изготвена в съответствие със ЗРАСРБ и Правилника за прилагането му на ХТМУ.

1. Кратки биографични данни и характеристика на научните интереси на кандидата

Родена на 28.09.1974г., през месец юли 2000г., Йоанна Георгиева Костова завършва висше образование като инженер химик – магистър по специалност “Химични технологии” в Химикотехнологичен и Металургичен Университет - София, България. От 2009г. до момента е асистент в лаборатория "Корозия на металите" при Институт по металознание, съоръжения и технологии с център по хидро- и аеродинамика "Акад. А. Балевски" – БАН. През този период е успяла да придобие нови експериментални умения и теоретични познания в редица специализирани курсове и обучения.

2. Преглед на дисертационния труд и анализ на резултатите

Дисертацията съдържа следните раздели – заглавна страница, съдържание, увод, изложение, изводи и приноси. Дисертационният труд е написан на 146 страници, включващи 72 фигури и 22 таблици. Цитирани са 240 източника, по-голямата част от които са след 2000 година. Пълно отразява получените от докторантката резултати.

Поставената цел е синтез и на нови SiO₂- съдържащи стъкловидни и аморфни материали, проявяващи антибактериални свойства, която е постигната едновременно със задълбоченото и умело характеризирание на техните свойства.

Темата на представения дисертационен труд е много актуална и с оригинален принос в науката. Синтезът и изучаване свойствата на стъкловидни материали, съдържащи антибактериални елементи, каквито са материалите на основата на силициев диоксид играят важна роля в съвременната биомедицина, поради тяхната биосъвместимост, висока поръзност, механична стабилност и възможност за повърхностна модификация. Те са приложими и в контролираното доставяне на лекарства, тъканното инженерство и денталната медицина. Предлаганата от тях антибактериална активност служи за предотвратяването на микробни инфекции, особено тези, свързани с имплантирани медицински устройства и следоперативни усложнения и допринася за преодоляване на тревожното нарастване на резистентните на антибиотици бактериални щамове. Изследването разглежда различни методи на синтез за интегриране на антибактериални агенти в силициевата матрица, изследва физикохимичните и морфологичните характеристики на получените материали и оценява тяхната ефективност за преодоляване на антимикробната резистентност - един световно значим проблем, а от там и за повишаване качеството на живот на хората.

Литературният обзор обосновава необходимостта от създаването на материали с определена структура и свойства и обяснява интереса към търсене на нови техники и подходи за успешното им синтезиране. Ключът към разработването и производството на съвременни интелигентни биоматериали с необходимата функционалност и производителност е в разбирането на връзката между структурата на материала и неговите свойства. Разгледани са бъдещите тенденции за получаване и приложение на биоактивни стъкла в медицината, използването им като материал за контролирано освобождаване и доставка на био- и лекарствени молекули, както и включването на

широк спектър от естествени и синтетични вещества в тези материали за подобряване на биологичната им активност с проява на антибактериален ефект и с потенциал за замяна на конвенционалните антибиотици. Много задълбочено са описани химичните и биохимични свойства на елемента силиций, който присъства във всички организми, а понякога играе определяща роля в тяхната жизнеспособност. Важно място е отделено на описание на регулаторната му роля в жизнено важните структурни процеси на костното калцифициране и изграждане на съединителната тъкан, което го определя като важен микроелемент както за животните, така и за хората и все по-интензивното му приложение в медицината и фармацията. Специално внимание е обърнато на различни органо-неорганични хибридни материали на основата на Si. Описана е комбинацията от неорганични и органични компоненти в материалите, каквито са хибридите, синтезирани по зол-гелен метод, което осигурява уникални възможности за създаване на нови и запазване на съществуващи механични, електрически, физикохимични и оптични свойства по отношение на различни приложения, напр. в биотехнологията и като носители в доставящи системи за освобождаване на лекарствени вещества. Изказано е мнението, че използването на зол-гел метода за синтез на SiO₂ - съдържащи аморфни материали ще позволи създаването на композити с подобрени биологични свойства - биосъвместими и безвредни за здравето и в същото време с универсални за биомедицински и екологични приложения качества.

Съвременните структурни методи предоставят гъвкави възможности, за да бъде изследван синтезирания материал. С рентгенофазов анализ на синтезираните материали е показано, че те са аморфни и отсъства кристализация при избраните условия на синтез. Елементният състав на стъклото е доказан чрез енергийно-дисперсионна рентгенова спектроскопия, с прикрепен сканиращ електронен микроскоп и е установено присъствието на основните елементите Si, Al и Na. СЕМ изображенията потвърждават аморфността на изследвания трикомпонентен състав. Инфрачервена спектроскопия е реализирана за идентификацията на отделните структурни единици в аморфната мрежа на стъклото. Тези възможности е описала и доказала докторантката в Експерименталната част от работата си и умело и задълбочено е представила получените резултати.

Важна част от извършената експериментална работа е създаването на моделни лекарствени системи с носител със състав 62SiO₂-3Al₂O₃-35Na₂O и лекарственото вещество – Acetaminophen (Paracetamol), което притежава аналгетични и антипиретични

свойства и противовъзпалително действие, както и наблюдението и описанието на характеристиките на разтваряне на моделните лекарствени системи. Изказано е предположение относно вероятния механизъм на взаимодействие между лекарственото вещество и аморфния носител, базирайки се на структурните и фармакологичните резултати. Доказано е, че SiO_2 -съдържащите аморфни материали имат значителен потенциал за използване като носители в лекарствени системи с контролирано освобождаване.

Успешно е синтезирано и охарактеризирано многокомпонентно силикатно стъкло, съдържащо антибактериалните елементи Ag и Ba ($56\text{SiO}_2\text{-}35\text{Na}_2\text{O}\text{-}3\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}2\text{Ag}_2\text{O}\text{-}1\text{BaO}$). Определено е оптималното количество аморфен материал (около 0.20 g), при което съдържанието на кислорода във водата се повишава, което не вреди на биологичната среда и условия на живот на водните организми. Доказано е, че синтезираният материал е обещаващ за прилагането му като водотретиращ агент при пречистване на отпадни и битови води.

Чрез зол-гелен метод при стайна температура са синтезирани хибридни материали с участието на TEOS и различни концентрации на MMA (5%, 10%, 15% и 20%) с цел използването им като носители в моделни лекарствени системи. Получени са моделни системи (адсорбати) с носител тетраетилортосиликат –метилметакрилат (TEOS-MMA) и лекарственото вещество Ibuprofen. Получените моделни лекарствени системи показват много добри резултати по време на процеса на освобождаване на лекарствената субстанция спрямо чистия ибупрофен. Носителят в системата води до намаляване на степента на кристалност на ибупрофена. Доказана е възможността на носителя да повлиява разтворимостта на моделното лекарственото вещество и осъществяване на удълженото му освобождаване.

Осъществен е зол-гелен синтез и на материали в системата SiO_2 (TMOS)-Polyvinylpyrrolidone (PVP)- амфифилен нейонен полимер и SiO_2 (TEOS) – PVP-предпочитан като носител не само в класическите лекарствени форми, но и за нови моделни лекарствени и биологични системи. Поливинилпиролidonът повлиява физико-механичните свойства, скоростта на освобождаване на лекарствените вещества и подобрява антибактериалните свойства на лекарства и биомолекули. Системите са структурно охарактеризирани чрез рентгеноструктурен анализ, ИЧ спектри, СЕМ, ТЕМ, Атомно силова микроскопия (AFM), ЯМР спектроскопия. Аморфни материали от

системата TMOS-PVP се явяват потенциални антиминобни агенти срещу широк спектър от бактерии, включително и такива с нови механизми на резистентност. Изследваните материали са изпитани самостоятелно и в комбинация с антибиотика Vancomycin срещу Грам-отрицателни бактерии (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) и Грам-положителни бактерии (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* NBIMCC 1090). Ванкомицинът е показал значително по-висока ефективност, когато се прилага в комбинация със силициев-поливинилпиролитонов (TM-15PVP) аморфен материал за инхибиране на растежа на *Bacillus cereus* и *Staphylococcus epidermidis*. Този синергичен ефект е наблюдаван при всички изпитани концентрации на антибиотика, което подчертава потенциала на TM-15PVP да стимулира антиминобното действие. Хибридният материал TM-20PVP демонстрира бактерициден ефект, който намалява с понижаване на концентрацията.

Получени и охарактеризирани са моделни лекарствени системите от типа зол-гел модифициран TEOS – PVP-IBP (лекарствен хибрид) и отлагане върху аморфен носител TEOS – PVP/IBP (лекарствен адсорбат). Комбинирайки предимствата на зол-гелната техника с методи за получаване на лекарство доставящи системи се стига до две еднакви по състав, но различни по подход на формиране моделни системи. Като лекарствено вещество отново е използван Ибупрофенът.

Изследван е биологичният ефект на синтезияния силициев-поливинилпиролитонов (TM-PVP) аморфен материал върху сладководното ракообразно *Daphnia magna*. Оценено е действието на този зол-гелен материал върху преживяемостта и размножаването на *D. magna* при температура на околната среда 20 °C и определено рН на водата. Проведените експерименти показват, че аморфният хибриден материал TM-20PVP не проявява изразена токсичност към *Daphnia magna* при изследваните концентрации. Наблюдаваните слаби стимулиращи и инхибиращи ефекти при различни нива на експозиция могат да се обяснят с физикохимичните свойства на материала и динамичното поведение на SiO₂ във водна среда. Получените резултати потвърждават потенциалната биосъвместимост на изследвания материал и подкрепят възможността за неговото приложение в екологично безопасни и биомедицински технологии.

Оценка на съответствието между автореферата и дисертационния труд

Представеният автореферат е в обем от 54 страници и отразява коректно изпълненото в дисертационния труд. Оформен е много добре съгласно изискванията на Правилника за приложение на ЗРАСРБ.

3. Характеристика и оценка на приносите в дисертационния труд

Посочените от докторантката основни изводи и произтичащите от тях приноси от разработения дисертационен труд, смятам за основателни. В дисертацията има научно-приложни и приложни приноси, които допринасят за разясняване структурата и свойствата на успешно синтезирани по метода на преохладената стопилка стъкловидни материали от тройната система $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-Al}_2\text{O}_3$ с желано рН, както и на получени чрез зол-гелна техника аморфни SiO_2 -съдържащи материали в системите TEOS-MMA, TMOS-PVP и TEOS-PVP, което обогатява наличната информация за тяхното приложение с оригинални идеи. Могат да бъдат обобщени, както следва:

1. За първи път е изследвано *in vitro* поведението на трикомпонентен аморфен силикатен стъкловиден материал с високо съдържание на SiO_2 , като са установени неговите структурни характеристики и потенциалът му за приложение като носител в системи за доставяне на лекарствени вещества.

2. Установено е, че методът „solvent deposition“ е ефективен подход за получаване на лекарствени адсорбати върху аморфен силикатен носител, като се постига равномерно разпределение на лекарственото вещество върху повърхността на материала.

3. Доказана е приложимостта на синтезираните SiO_2 -съдържащи стъкла като носители в лекарствени системи, използвайки Acetaminophen като моделно лекарствено вещество, като е установено ефективно взаимодействие между лекарствената молекула и силикатната матрица.

4. Проведено е сравнително изследване на *in vitro* характеристиките на лекарствен хибрид и лекарствен адсорбат, съдържащи SiO_2 и Ibuprofen, при което е установено, че хибридният материал води до приблизително двукратно повишаване на разтворимостта на лекарственото вещество в сравнение със съответния адсорбат.

5. За първи път е изследвана антибактериалната активност на аморфни SiO₂ - съдържащи материали, както самостоятелно, така и в присъствие на антибиотик, като е установен потенциал за усилване на антимикробния ефект при комбинирано приложение.

4. Мнение за публикациите на дисертанта по темата на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд се основава на три научни публикации в списания с кватил и импакт фактор, които са получили 5 цитата, което е доказателство за значимостта на получените резултати и тяхното отражение в международното научно пространство. Други две са отразени в сборници от научни конференции. Докторантката е участвала и представила работата си по дисертацията на девет научни форума. Съгласно Правилника на ХТМУ за условията и реда за придобиване на образователната и научна степен „доктор”, количествените показатели в случая отговарят на изискванията.

5. Критични бележки и коментари

Нямам значителни забележки към дисертационния труд, с изключение на някои малки граматически грешки, които е добре да бъдат поправени.

Според мен би било добре след представянето на резултатите да следва заключение, в което да е поставен акцент върху най-важните постижения и логично да доведе до формулираните изводи и приноси.

6. Лични впечатления за дисертанта

Бих изразила положителното си впечатление, с което останах след като се запознах с представената работа. Поставените задачи са изпълнени и се вижда, че докторантката е представила голям по обем материал, който е добре оформен. Инж. Костова се представя като учен с много добра теоретична и практическа подготовка. Владеенето на

съвременни методи за изследване е в основата на доброто интерпретиране на получените резултати.

7. Заключение

Представеният ми за рецензия дисертационен труд на тема: „СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НА СТЪКЛОВИДНИ МАТЕРИАЛИ, СЪДЪРЖАЩИ АНТИБАКТЕРИАЛНИ ЕЛЕМЕНТИ“ съдържа научни и научно-практически резултати, представляващи научни приноси. Авторката е успяла да публикува получените резултати в 3 научни издания с импакт фактор и отворен достъп, което говори за тяхната значимост. Всичко, казано до тук ми дава основание да препоръчам убедено ОНС „Доктор“ по научната специалност 5.10 Химични технологии (Технология на силикатите, свързващите вещества и труднотопимите неметални материали) да бъде присъдена на Инж. Йоана Георгиева Костова.

Дата: 17.04.2026г.

Изготвил:

/проф. д-р Л. Кабаиванова/