

СТАНОВИЩЕ

от проф. дн. Маргарита Попова,
Институт по органична химия с Център по фитохимия – БАН

на дисертационен труд 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, докторска програма „Неорганична химия“

Автор: Марко Димитров Костадинов

Тема: Наноструктурирани и аморфни калций-съдържащи фосфати като потенциални имунологични адюванти

Научен ръководител: доц. дн Георги Йорданов

1. Общо описание на процедурата и докторанта

Автор на дисертационния труд е Марко Димитров Костадинов – докторант на самостоятелна подготовка към катедра Неорганична химия, Факултет по химия и фармация, Софийски Университет „Св. Климент Охридски“. Представените от Марко Костадинов материали на електронен носител са в съответствие с ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане, Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“ и препоръчителните критерии в СУ „Св. Климент Охридски“ за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности за професионално направление 4.2 „Химически науки“.

Докторантът е приложил 2 публикации, по които са забелязани 2 цитата и са предствени 3 участия в научни форуми в страната с постерни съобщения. Марко Костадинов е бил на обучение в лаборатория на Bruker, Манхайм, Германия през юли 2011 и в Института „Йозеф Стефан“, Любляна, Словения (26.01.-26.02.2009) за работа с атомно-силов микроскоп. Участвал е в подготовката на учебниците по Химия и опазване на околната среда за 7, 8, 9 и 10 клас. Съавтор е на още 11 научни публикации извън тези, отразяващи резултатите от дисертационния труд. Материалите по процедурата са старателно подготвени и позволяват лесна ориентация в тях.

2. Актуалност на тематиката

Тематиката е в актуално направление за разработване на адювантни системи с потенциално приложение във ваксини. Дисертанатът се е насочил към получаване на адювантни системи на основата на калций-съдържащи аморфни и наноструктурирани фосфати, които имат голям потенциал за приложение.

3. Познаване на проблема

Докторантът е добре запознат с тематиката на дисертацията, което е подробно отразено в литературния обзор. Направен е подробен литературен анализ на съвременното състояние на изследванията по разработване на адювантни системи, тяхното характеризирание и приложение. Разгледани са механизмите на действие на неорганичните адюванти, включително ползите и рисковете, свързани с тяхното използване, методите за тяхното получаване и характеризирание. Посочени са и предимствата на адювантите на основата на калциев фосфат.

4. Методика на изследването

Проведено е пълно характеризиране на получените наноструктурирани калциеви и калциево-магнезиеви фосфати като са подбрани подходящи физико-химични методи като XRD, SEM, TEM с EDS, оптичен микроскоп, FTIR, NMR в твърда фаза, позволяващи задълбочен анализ на свойствата им. Оценена е и тяхната адсорбционна ефективност спрямо човешки серумен албумин като моделен протеин, което е важна информация за тяхното потенциално практическо приложение.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертацията е написана на 119 страници, които включват 2 страници въведение, 21 страници подробен литературен обзор, след което са изведени целите и задачите на дисертационния труд. Експерименталната част е описана на 8 страници. В частта „Резултати и дискусия“ на 75 страници са обсъдени получените резултати, които след това са обобщени, и са изведени приносите на дисертационния труд. Използвани са 127 литературни източници.

Основните приноси на дисертацията са с научен и научно-приложен характер. Те могат да се охарактеризират като разширяване на съществуващите знания и представляват ценен принос към познанията за синтез на наноструктурирани калциеви и калциево-магнезиеви фосфати с приложение за адсорбция на протеини.

В настоящия дисертационен труд са разработени и изследвани различни подходи за синтез, термична обработка и стерилизация на наноструктурирани калциеви и калциево-магнезиеви фосфати, като е оценена и тяхната адсорбционна ефективност спрямо моделния протеин човешки серумен албумин.

Получени са следните по-важни резултати:

- Синтезиран е наноструктуриран магнезиев уитлокит чрез утаяване от водни разтвори на CaCl_2 , MgCl_2 и Na_2HPO_4 с последващо нагряване при 95°C и 115°C с различна продължителност. Показано е, че първоначално се образуват смеси от микрокристален брушит и аморфен калциев магнезиев фосфат, които при топлинна обработка се трансформират в различни фази в зависимост от началното молно отношение $\text{Ca}:\text{Mg}$. Доказано е, че нанокристален магнезиев уитлокит се получава при отношение $\text{Ca}:\text{Mg}$ в интервала $65:35$ – $85:15$, като размерът на кристалитите може да се контролира в диапазона 5 – 45 nm чрез промяна на температурата и времето на нагряване. След промиване с физиологичен разтвор е наблюдавано значително повишаване на адсорбционния капацитет спрямо моделен протеин, като пробите, съдържащи магнезиев уитлокит, показват умерена, но стабилна адсорбционна ефективност.
- Изследван е синтезът на калциеви фосфати при различни начални отношения $\text{Ca}:\text{P}$. Установено е, че първоначално се образува брушит, който при обработка в автоклав се трансформира в смеси от нанокристален апатит и микрокристален монетит. Възпроизводимостта на адсорбционните свойства е ограничена, като основни фактори са липсата на разбъркване по време на обработка в автоклав и степента на стареене на брушита преди термичната обработка.
- В тази връзка е разработен двустадийен протокол за термична обработка, включващ нагряване на кипяща водна баня с разбъркване и последваща обработка в автоклав. Този

подход значително подобрява контрола върху фазовия състав, предотвратява образуването на нежелани големи кристали от монетит и води до стабилни адсорбционни свойства. Като междинна фаза е идентифициран октакалциев фосфат. Показано е, че чрез промяна на началното отношение Ca:P могат целенасочено да се управляват размерите на нанокристалите и адсорбционната ефективност. Установено е и значително влияние на Tris буфера върху адсорбцията чрез промяна на дзета потенциала и стимулиране на допълнителна кристализация.

- Чрез смесване на разтвори на CaCl_2 , Na_2HPO_4 и NaOH са синтезирани стехиометричен и калций-дефицитен хидроксилпатит с нанокристали с продълговата форма. Изследвано е влиянието на два метода за стерилизация – обработка в автоклав и гама-облъчване. Показано е, че обработка в автоклав води до увеличаване на кристалността и понижаване на адсорбционната ефективност, докато гама-облъчването запазва високия адсорбционен капацитет (до 99%). Адсорбираният албумин е здраво свързан с наночастиците и се освобождава в минимална степен при разреждане.

В заключение, разработените методи позволяват фин контрол върху фазовия състав, морфологията и адсорбционните свойства на наноструктурирани калциеви и калциево-магнезиеви фосфати, като показват висок потенциал за биомедицински приложения.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Публикациите отговарят на изискванията за дисертационен труд, като резултатите са публикувани в две статии в списание, индексирани в WoS и Scopus в Q1, като дисертантът е първи автор в една от статиите. Важно е да се отбележи, че дисертантът е извършил значителна по обем експериментална работа, която коректно е дискутирана и представена. Той е усвоил необходимите умения за синтез на наноструктурирани калциеви и калциево-магнезиеви фосфати, интерпретация на резултати от XRD, SEM, TEM с EDS, оптичен микроскоп, FTIR, NMR в твърда фаза, адсорбционни изследвания, което е доказателство, че научната и образователната цел на дисертационния труд е успешно изпълнена.

7. Автореферат

Авторефератът отразява коректно и изчерпателно съдържанието на дисертационния труд и е представен на български и английски език.

8. Забележки и препоръки за бъдещо използване на резултатите от дисертацията

При интерпретацията на FTIR спектрите има неподходящи термини като „ивица за клатушкане“, „ивица за разтягане“, употреба на термини като „преципитация“ вместо утаяване, „автоклавиране“ вместо обработка в автоклав и др. Фигури 15 и 16 не са цитирани в текста на автореферата.

Дисертационният труд е по тематика, по която активно работи доц. Йорданов и съм убедена, че изследванията ще бъдат продължени в бъдеще, използвайки и развивайки получените резултати в дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за неговото прилагане,

Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски” и препоръчителните критерии в СУ „Св. Климент Охридски” при придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности за професионално направление 4.2 „Химически науки”.

Дисертационният труд показва, че докторантът Марко Костадинов притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност „Неорганична химия” и демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания.

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за представения дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ на Марко Димитров Костадинов в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, докторска програма „Неорганична химия”.

20.12.2025 год.

Изготвил становището:

(проф. дн. Маргарита Попова)