

## СТАНОВИЩЕ

от проф. дхн **Димитър Стефанов Тодоровски**

относно дисертационния труд на маг. хим. **Надежда Ангелова Ангелова** на тема „Получаване и охарактеризиране на наноструктурирани желязо(III)-съдържащи хидроксифосфати като потенциални ваксинални адюванти”, представен за получаване на образователната и научна степен „доктор” по Професионално направление 4.2. Химически науки (Неорганична химия)

Със Заповед № РД 38-114/19.2.2019 г. на г-н Ректора на Софийския университет „Св. Климент Охридски” съм определен за член на научното жури за защитата на дисертацията на маг. хим. Надежда Ангелова Ангелова, представена за присъждане на образователната и научна степен „доктор” по Професионално направление 4.2. Химически науки (Неорганична химия).

**Общи данни за докторантката и дисертационния труд.** Надежда Ангелова е завършила специалността Химия и магистърска програма „Полимери” в Софийския университет през 2015 г. Зачислена е за редовен докторант от 1.2.2016 г. към Катедра Неорганична химия с научен ръководител доц. дхн Георги Йорданов, положила е с отличен успех изпитите съгласно индивидуалния учебен план и е отчислена с право на защита. В заседанието си от 25.1.2019 г. разширен Катедрен съвет на Катедра Неорганична химия насочи работата за защита.

Дисертационният труд е написан на английски език на 107 страници, съдържа 6 таблици, 4 схеми и 43 фигури. Работата е проведена с частична финансова подкрепа от фонда за научни изследвания на Софийския университет и по Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж”.

**Целта на дисертационната работа** е синтеза и химичното и физикохимично охарактеризиране на гелни суспензии на наноструктурирани Fe(III)-съдържащи хидроксифосфатни системи с различен състав и потенциалното им приложение като ваксинални адюванти.

**Обект на изследване** са гелни суспензии на алуминиево-железни хидроксифосфати с различно съотношение на двата метала и железни хидроксифосфати с различно съотношение Fe/P. Изследва се влиянието на състава и условията на получаване върху физикохимичните им свойства и адсорбционната способност спрямо моделен протеин.

Бих отбелязъл следните **по-важни характеристики на дисертационната работа:**

- Изследването е в областта на неорганичната химия и по-конкретно в особено *интересната и актуална област* на получаването и охарактеризирането на материали за медицината. Работата има допирни точки и с новооформящата се биологична наука за повърхностите.

- *Литературният обзор* е детайлен, критичен, построен е върху 156 литературни източника (повече от 65 от които са публикувани след 2000 г.) и обхваща развитието и съвременното приложение на ваксиналните адюванти, механизма на действието, фармакокинетиката, получаването и физикохимичните им свойства. Специално внимание е обърнато на фери- и калций- съдържащите фосфатни продукти. Обзорът показва много добро навлизане на докторантката в област, сравнително отдалечена от основната ѝ подготовка.

- Приложен е *широк набор от методи за анализ и охарактеризиране*, в т.ч. трансмисионна електронна микроскопия, енергийно-дисперсивна рентгенова

спектрометрия, прахов рентгено–дифракционен анализ, електронна дифракция, тъмнополева оптична микроскопия за определяне на размера на получаваните микроагрегати, инфрачервена спектроскопия, измерване на  $\zeta$ -потенциала за определяне на практически важната изоелектрична точка. Адсорбцията на албумина е изследвана чрез спектрофотометрично определяне на остатъчния, неадсорбиран албумин.

- *Работата съдържа голям обем експериментален материал.* Изследването е систематично, с акцент върху характеристиките на продукта, определящи възможността за приложението му.

- Установени са детайли на синтезната процедура, определящи качеството на получаваните материали.

- Извършено е детайлно физикохимично охарактеризиране на получените материали по отношение на химичния състав, морфологията (установена е склоността на наночастиците да агрегират до микронни размери), структурата (потвърден е очакваният аморфен характер), някои спектрални характеристики (установено е влиянието на рН върху честотата на Р-О - ивицата в ИЧ-спектъра), заряда на частиците и влиянието на рН върху него.

- Проучено е разтварянето на адювантните гелове в разтвор на цитрат (стандартен тест за идентичност на търговските продукти), вкл кинетиката на разтваряне на автоклавно-обработените материали.

- Значителна част от изследването е посветена на адсорбционна способност на материалите спрямо подходящ моделен протеин (човешки серумен албумин). Установени са условията на инкубация на протеиновия разтвор и адювантната дисперсия, влиянието на рН, на йонната сила (съдържанието на NaCl) върху частиците и на стерилизацията (чрез автоклавна обработка при 121 °C и чрез гама-облъчване с доза 27 kGy) върху адсорбционната способност на фосфатите. Проведени са изследвания върху оптимизиране на условията за получаване на ферифосфатния гел за постигане на максимален адсорбционен капацитет. Установено е влиянието на произхода на изходните продукти, на рН и на излишъка на Fe(III) при синтеза и на промиванията на продукта върху адсорбционната му способност.

- *Интерпретацията на резултатите в работата е внимателна и самокритична.* Направени са възможните сравнения с литературни данни и с такава за реални токсикоиди. На редица места се прави опит да се даде качествено обяснение за възможния механизъм на протичащите процеси, отговорни за наблюдаваните ефекти. Така напр. обсъжда се ролята на координацията на функционалните групи на албумина, като и приносът на електростатичните взаимодействия с повърхността на Fe(III)-съдържащите частици.

**Научните приноси** в дисертацията могат да се определят като *развите на методи за получаване на нови материали за медицината и охарактеризиране на свойствата им.*

Показаната значително по-голяма адсорбционна способност на желязо-съдържащия материал в сравнение с алуминиевия му аналог го определя като перспективен материал за ваксинален адювент. От друга гледна точка този факт показва, че очакванията на научния ръководител и докторантката при избора на основната насока на изследването, са се оправдали.

По мое мнение *дисертационната работа създава химични основи за следващи имунологични и токсикологични изследвания на един перспективен материал.*

**Наукометрични данни.** Резултати от дисертационния труд са представени в 3 публикации в *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* (импакт-фактор 2,829), *International Scientific Journal Industry 4.0* и *Nanoscience and*

Nanotechnology (под печат) и с доклади (вкл. два устни) на 7 научни форума. Докт. Ангелова е първи автор в публикациите и докладите. Неин единствен съавтор е научният ръководител на дисертацията. По работата в Colloids and Surfaces A е забелязан цитат.

### **Заклучение**

Дисертационният труд напълно отговаря на изискванията на Критериите при придобиване на научни степени в Софийския университет за Професионално направление „Химически науки”. Проведеното изследване е в актуална научна област с ясно дефинирана цел и прилагане на адекватни методи за достигането ѝ. Получен е голям обем нова, внимателно интерпретирана информация. Постигнато е не само детайлно охарактеризиране на физикохимичните свойства на новосинтезирани материали, но са и оптимизирани условията на синтез с оглед получаването на материали със свойства, позволяващи потенциалното им приложение като ваксинални адюванти. Част от резултатите са публикувани в реномирано специализирано международно списание.

Изясняването на взаимодействието на биологично активни молекули с неорганична повърхност е съществено за редица области и неговият характер в конкретната система би могло да бъде едно от възможните направления при продължаване и задълбочаване на предприетите в дисертационната работа изследвания.

Образователните цели на докторантурата са изпълнени изцяло. В хода на дисертационната работа докторантката е показала способност да навлиза в относително нови за нея научни области, да провежда фин неорганичен синтез и да участва успешно в интерпретирането на резултатите от приложението на редица физични методи за анализ и охарактеризиране.

На основа на гореизложеното, давам положителна оценка на проведеното изследване, постигнатите резултати и приноси и **предлагам на научното жури да присъди на магистър-химик Надежда Ангелова Ангелова образователната и научна степен „доктор”** по професионално направление 4.2. Химически науки (Неорганична химия).

20.04.2019 г.

Член на журито:  
проф. дхн Д. Тодоровски