



СТАНОВИЩЕ

от проф. Мария Георгиева Марудова-Живанович, дх

Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'

професионално направление 7.3 Фармация

докторска програма „Технология на лекарствените форми и биофармация“

Автор: Николай Станчев Захариев

Форма на докторантурата: редовна

Катедра: Фармацевтични науки

Тема: Наноразмерни носители за насочена доставка на лекарства за противотуморна терапия

Научен ръководител: доц. Бисера Пиличева, дф, МУ – Пловдив

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на електронен носител е в съответствие с чл.70 (1) от I.Раздел. Придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ и научна степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“ в МУ-Пловдив; Правилник на МУ-Пловдив от 28.01.2021 г. и включва всички необходими документи.

Докторантът е приложил 3 публикации и 1 регистриран полезен модел.

Николай Захариев завършва като Магистър-фармацевт през 2017 г., а от 2018 г. до момента работи като асистент-преподавател в Медицински университет - Пловдив, Фармацевтичен факултет, катедра Фармацевтични науки. Зачислен е за редовен докторант през декември 2021 г. В периода 2019–2024 г. участва в изпълнението на 3 научни проекта, финансирани от национален ФНИ и МУ–Пловдив. Водещ изследовател е в проект № НО-15/2020 г. към МУ-Пловдив в областта на биополимерни наносистеми за насочена доставка на лекарства за противотуморна терапия.

2. Актуалност на тематиката

През последните десетилетия съвременната онкология се стреми към разработване на иновативни лекарствени системи, които осигуряват насочена доставка на химиотерапевтици, намаляват нежеланите лекарствени реакции и гарантират максимален противотуморен ефект. В тази връзка, удачни структури, които намират все по-голямо приложение, са наноразмерните лекарстводоставящи системи. За да бъдат ефективни, тези наноносители трябва да имат подходяща структура, размер, биосъвместимост, ниска токсичност и имуногенност, както и да преминават през биологични мембрани и да избегнат клирънс от ретикулоендотелната система. Те трябва да бъдат биосъвместими, биоразградими и нетоксични, поради което често използвани материали са природни полимери като протеини и полизахариди.

Въпреки напредъка, разработването на ефективни терапии в онкологията остава предизвикателство. Проектирането на биополимерни наноносители с оптимални физикохимични и структурно-морфологични характеристики и подходящ профил на лекарствено освобождаване е ключово за създаването на иновативни системи за насочена доставка на химиотерапевтици, които са по-безопасни и по-ефективни.

Представеният от Николай Захариев дисертационен труд разглежда именно получаването и оптимизирането на наночастички на даунорубин и установяване на биофармацевтичното поведение, цитотоксичния потенциал и влиянието на включените даунорубин, върху спонтанната съкратителна активност на гладко мускулни препарати. Темата на представената дисертация е актуална, тъй като установява приложимостта на наночастички от казеин и казеин/фукоидан композитни структури да бъдат прилагани като лекарство-доставящи системи. Счита се, че целта на изследването е ясно дефинирана, а поставените конкретни задачи напълно корелират с нейното постигане.

3. Познаване на проблема

Докторската теза на Николай Захариев съдържа отлично структуриран и изчерпателен литературен обзор, разделен на 5 основни части. В първата част подробно е разгледано приложението на нано-размерни структури като лекарство-доставящи системи, като специално внимание е обърнато на системите, използвани при антитуморната терапия. Описани са техните най-важни свойства, които ги правят подходящи за подобни приложения и са изтъкнати основните им недостатъци. Втората част е посветена на рН зависимите полимерни наночастички, като е обърнато внимание на отделни класове природни полимери, чиито хидрогелове и полиелектролитни комплекси притежават рН-чувствително поведение. Изтъкната е ролята на рН при въздействие върху туморните клетки. В третата част са разгледани структурата и свойствата на казеина и неговите полиелектролитни комплекси в контекста на приложението му като носител на лекарствени вещества. Последните 2 части са посветени на метода разпръсквателно сушене, основни характеристики на лекарственото вещество даунорубин и съществуващите до момента наносистеми за включването му.

Използваните 232 литературни източници показват добрата литературна информираност на докторанта. Над 40 % от тях са след 2015 г., което е индикация за познаване на съвременни научни изследвания по темата на дисертацията. Направените изводи от литературния обзор са позволили на докторанта правилно и ясно да формулира целта и произтичащите от нея задачи, които съответстват на темата на дисертацията.

4. Методика на изследването

Като метод за получаване на плацебо и натоварени с даунорубин нано-размерни структури от казеин и полиелектролитен комплекс казеин/фукоидан е избран разпръсквателното сушене, който предварително е оптимизиран по отношение на оптимални размери и високи производствени добиви. Наноструктурите са охарактеризирани с най-съвременни и надеждни методи на изследване като динамично светоразсейване, сканираща електронна микроскопия, високо-ефективна течна хроматография, прахова рентгенова дифрактометрия, диференциално-сканираща калориметрия, термогравиметричен анализ, FT-IR и др. Проведени са редица тестове, които целят установяване на взаимодействието на разработените наноструктури с клетките. Избраните методи позволяват постигане на целта и изпълнение на поставените задачи. По време на изследователската работа докторантът е усвоил различни методики за анализ, запознал се със съвременни аналитични методи, поради което счита се, че е изпълнена и образователната задача при разработването на дисертацията.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е много добре оформен и структуриран, като отделните глави са представени в хронологична последователност на 156 стандартни страници. В първите 2 глави на дисертацията са включени 13 фигури и 3 таблици, а в раздела резултати и дискусия

собствените резултати са представени в 17 таблици и онагледени на 37 фигури. Изследванията са проведени със съвременна научна апаратура, което гарантира получаването на достоверни резултати. Получените данни са дискутирани коректно, което показва, че докторантът е придобила умения за представяне на резултати.

Докторантът е извел 5 приноса на дисертационния труд, които определям като оригинални и с висока научна стойност.

- За първи път са разработени наночастици на основата на казеин, в които успешно е включен даунорубицин.
- За първи път е разработен полиелектролитен комплекс между казеин и фукоидан, който е получен под формата на наноструктура.
- За първи път е установена релаксация на гладка мускулатура след прилагане на казеин в микромолярни концентрации.
- За първи път е изследвано въздействието на даунорубицин върху спонтанната съкратителна активност на гладки мускули. Това изследване е предложено като алтернативен метод за оценка на биологичния ефект на лекарственото вещество в реално време.

Наред с посочените научни приноси, на базата на разработения дисертационен труд е регистриран полезен модел, който доказва наличието на интерес за прилагане и внедряване на постигнатите резултати.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

В списъка на публикациите на Николай Захариев във връзка с дисертационния труд са представени 3 статии, като всички са реферирани и индексирани в WoS и Scopus. Две от публикациите са в списание *Polymers* (MDPI) с IF = 5,0 и квантил Q1, а третата – в списание *Pharmaceutics* (MDPI) с IF = 5,4 и квантил Q1. Фактът, че във всички публикации докторантът е първи автор, недвусмислено илюстрира личния му принос в направените научни разработки. Доказателство за високата научна стойност на постигнатите резултати е интересът на международната научна общност към тях, изразен в 14 цитата, открити в база-данните на Scopus. В материалите по дисертацията е включен и регистриран полезен модел „Казеин/фукоидан композитни наночастици като система за доставка на даунорубицин хидрохлорид“, който потвърждава значимостта на изследването и неговата практическа значимост. Резултатите от проведените изследвания са докладвани на 6 научен форуми, 2 от които са международни.

Публикационната активност на Николай Захариев отговаря на изискванията за придобиване на ОНС „доктор“ и в някои отношения ги надвишава – изпълнени са минималните национални изисквания и минималните изисквания на Правилника на МУ-Пловдив, тъй като докторантът е приложил 3 публикации в реферирани и индексирани списания в WoS и Scopus (42 точки при изискуеми 30).

Нямам критични бележки и препоръки към проведеното изследване и представените материали. От гледна точка на големия приложен потенциал на тематиката, бих препоръчала да продължат изследванията в тази област с други биополимерни материали и лекарствени вещества.

7. Автореферат

Авторефератът (70 страници) съответства на съдържанието на дисертацията и представлява съкратен вариант на нейната същност, отразява напълно и достоверно резултатите, постигнати в дисертацията, както и техният анализ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни, научно-приложни и 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 прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Пловдив за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантът Николай Станчев Захариев **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Технология на лекарствените форми и биофармация“, като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’** на Николай Станчев Захариев в докторска програма по „Технология на лекарствените форми и биофармация“.

21.05.2024 г.

Изготвил становището: ...

Проф. Мария Марудова-Живанович, дх

Заличено на основание
Чл.5 §1, б. "В" Регламент (ЕС)2016/679