

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Мария Георгиева Марудова-Живанович, дх
катедра „Физика“
Физико-технологичен факултет
Пловдивски Университет „Паисий Хилендарски“

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'
област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика
професионално направление 4.3 „Биологически науки“
докторска програма „Биофизика“

Автор: Ценка Цветанова Грънчарова

Форма на докторантурата: редовна

Катедра: „Медицинска физика и биофизика“
Фармацевтичен факултет
Медицински университет - Пловдив

Тема: „Суперпарамагнитни наночастици от железен оксид – биомедицински потенциал и приложения“

Научен ръководител: . проф. Пламен Загорчев, дбн,
Медицински университет - Пловдив
доц. Бисера Пиличева, дф
Медицински университет - Пловдив

Рецензията е изготвена в изпълнение на Заповед № Р-2195/29.04.2025 г. на зам. Ректор НИД на Медицински Университет - 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 следните документи:

- заявление до Ректора на МУ-Пловдив за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд;
- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта;
- нотариално заверено копие от диплома за висше образование;
- заповеди за записване в докторантура и за отчисляване с право на защита;
- заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан изпит или докторантски минимум по специалността;

- протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури
- дисертационен труд
- автореферат
- списък на научните публикации по темата на дисертацията
- копия на научните публикации
- списък на участията в научни форуми
- списък на забелязани цитирания
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи

Докторантът е приложил **три** публикации.

Прави впечатление, че Ценка Грънчарова е подготвила коректно документацията по процедурата.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Ценка Цветанова Грънчарова се дипломира като „Бакалавър по медицинска физика“ през 2015 г. в Пловдивски Университет „Паисий Хилендарски“, а през 2017 г. придобива магистърска степен по „Медицинска радиационна физика и техника“. От 2020 г. тя е асистент по медицинска физика и биофизика в Катедрата по медицинска физика и биофизика на Медицински университет Пловдив, като води упражнения на студенти по медицина, дентална медицина и фармация. През 2021 г. Ценка Грънчарова започва редовна докторантура към същата катедра по докторска програма „Биофизика“. Изключително силно впечатление правят следдипломните обучения на докторантката в престижни международни университети: Online course “Bioinformatics; Learn Docking & Mol Dynamics Simulation”; European Summer School on Drug Development, Belgrade, Serbia; Online course “Making a Cell Therapy: Principles and Practice of Manufacturing”, Massachusetts Institute of Technology, Online course “Advances in Tissue Engineering”, Rice University, Houston, Texas, MicroBachelors® Program in Introduction to Neuroscience, Harvard University. Докторантката извършва активна научно-изследователска дейност, като участва в 5 научни проекта. До момента е съавтор на 13 публикации, като в голяма част от тях тя е първи автор. H индексът ѝ е 3 (Scopus/Web of Science).

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Дисертационният труд има за цел разработване на магнитни наночастици от железен оксид (Fe_3O_4 и $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) чрез зелен синтез и оценка на тяхната медицинска употреба. Изследванията в областта на медицинските нанотехнологии са изключително важни и навременни както от научна, така и от приложна гледна точка. Наночастиците все по-успешно се налагат в биомедицината благодарение на уникалните си свойства. В областта на онкологията те осигуряват прецизно насочване и контролирано освобождаване на лекарства, което повишава

ефективността на противотуморната терапия и намалява страничните ефекти. Съвременната медицина се насочва все повече към персонализиран подход, където лечение-то се адаптира спрямо индивидуалните характеристики на пациента. Магнитните наночастици притежават и фототермични свойства, които позволяват комбинирани терапевтични подходи, включително т.нар. тераностика – съчетаване на диагностика и лечение в едно. Те намират широко приложение в образната диагностика, целенасоченото доставяне на лекарства и в хипертермията като противораково средство.

През последните години „зеленият синтез“ се налага като перспективен метод за формиране на наночастици, който предлага екологична алтернатива на традиционните методи и дава възможност за модифициране на частиците с биологично активни субстанции, екстрахирани от растения или торф. Тази стратегия позволява създаването на хибридни наноматериали с биомедицински потенциал. Разработването на подобни системи е голямо предизвикателство и изисква детайлно охарактеризиране и разбиране на потенциалното им взаимодействие с биологичните структури, което налага обединяване на знания и методи от различни научни области като физика, биофизика, химия и фармация.

4. Познаване на проблема

Докторантката демонстрира задълбочено познаване на изследователския проблем и умение за критична оценка на научната литература. Това се потвърждава от изчерпателния литературен обзор и детайлния анализ на съвременните наноразмерни носители на лекарства. Акцентира се върху наночастици от железен оксид и на тяхното приложение в противотуморната терапия.

Задълбоченият анализ на структурата, свойствата и приложенията на избраните наночастици, както и идентифицирането на предизвикателствата и възможните нови подходи за синтез, създават стабилна основа за формулиране на целта и задачите на дисертационната работа. Изложението се отличава с ясен научен стил и е подкрепено с актуални литературни източници.

5. Методика на изследването

Докторантката е подбрала съвременни и подходящи методи, чрез които успешно е изпълнила поставените задачи и е постигнала целите на дисертацията. Изследването е структурирано логически и обхваща създаването на магнитни наночастици чрез „зелен синтез“ и физично и физико-химично охарактеризиране на получените структури. Докторантката е усво-

ила и умело използва техники като сканираща електронна микроскопия, трансмисионна електронна микроскопия, динамично светоразсейване, прахова рентгенова дифракция, Мьосбауерова спектроскопия, инфрачервена спектроскопия и др.

При проучване на потенциалните приложения на ново-синтезираните магнитни наночастици в медицината са приложени специфични физични, биофизични и биологични методи като инфрачервена термография, тензометрична интерфейсна система за анализ на динамиката на гладко-мускулни контракции, флуоресцентни методи за установяване на клетъчна виталност, методи за антимикробна активност и др.

Много добро впечатление прави успешното съчетаване на разнообразни методи от различни области на науката. То ми дава основание да считам, че Ценка Грънчарова е изграден учен с поглед върху разнообразни интердисциплинарни подходи при проучване на научен проблем.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Структурата на представения дисертационен труд напълно отговаря на изискванията за придобиване на ОНС „Доктор“, като съдържа всички основни раздели, както следва: увод – 2 стр.; литературен обзор – 32 стр.; цел и задачи – 2 стр.; материали и методи – 16 стр.; резултати и дискусия – 43 стр.; изводи – 1 стр.; приноси – 1 стр.; използвана литература – 14 стр. Написан е на общо 117 страници, съдържа 44 фигури и 14 таблици.

Уводът на дисертацията е структуриран ясно и последователно, като успешно въвежда читателя в темата и очертава контекста на изследването. Докторантката аргументира актуалността на научната тематика, като поставя акцент върху иновативния подход за „зелен синтез“, който съчетава екологична устойчивост с висока функционалност на наноматериалите. Формулирана е основната цел на дисертацията, като е представен ясно обхвата и интердисциплинарния характер на научната работа.

Литературният обзор показва задълбочено познаване на тематичната литература, много добра теоретична подготовка на докторанта и умение за аналитично боравене с научна информация.

Целта на докторската дисертация е обоснована на база на анализираната в предходния раздел литература и напълно съответства на съдържанието на работата – да се разработят и охарактеризират магнитни наночастици и да се оцени потенциала им за биомедицински приложения. За реализирането ѝ коректно са дефинирани 6 конкретни задачи.

Материалите и методите, използвани в изследването, са ясно и подробно описани. Това дава възможност за точност и възпроизводимост на резултатите.

Резултатите представят оригинални данни. Описано е получаването, оптимизирането и охарактеризирането на магнитни наночастици от железен оксид, като е направен подробен анализ на факторите на синтезния процес, влияещи върху свойствата им.

При проучване на потенциалните приложения на ново-синтезираните магнитни наночастици в медицината са установени техните фототермичен потенциал за преобразуване на енергията на инфрачервено лазерно лъчение в топлина, промените, които предизвикват в спонтанната съкратителна активност на гладко-мускулни препарати, способността за свързване към човешки серумен албумин, антимикробна активност, цитотоксичност, както и определяне влиянието на наночастици върху виталността на 3D биопрентове, нетретирани или третирани с лазерно лъчение, статично магнитно поле или комбинация от двете.

Резултатите са онагледени с много фигури и таблици. Те са анализирани задълбочено и с висока компетентност, като направените заключения са логично обосновани и допринасят с нови знания към съществуващата научна литература.

Докторантката представя 8 извода, които напълно съответстват на получените резултати. Докторската разработка претендира за 5 приноса.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Формулираните приноси в дисертационния труд са коректни и имат основно научна и научно-приложна насоченост. Всички те могат да бъдат считани за оригинални.

- За първи път чрез „зелен синтез“ са получени магнитни наночастици от железен оксид, използвайки водоразтворими торфени фракции и екстракти от *C. vulgare*.
- Разработен е метод за оценка на стабилността и функционализацията на суперпарамагнитни наночастици от железен оксид с биологично активни вещества, базиран на изследване на спонтанната съкратителна активност на гладкомускулни препарати.
- Разработена е стратегия за изследване на възможността за контролирано освобождаване на биоактивни молекули от магнитни наночастици чрез външна стимулация с магнитно поле и лазерно лъчение.
- За първи път е оценен цитотоксичният ефект на магнитни наночастици върху 3D биопрент след прилагане на магнитно поле и лазерно лъчение, както поотделно, така и в комбинация.
- Установена е антимикробната активност на магнитни наночастици от железен оксид, получени чрез екстракти от торф и *C. vulgare*.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд и лично участие на докторантката

По темата на дисертационния труд Ценка Грънчарова представя три публикации, като всички са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни (WoS и/или Scopus) – една в *Journal of Functional Biomaterials*, Q1 и IF 5.0; една в *Nanomaterials*, Q2 и IF 4.4; и една в *Bulgarian chemical communication*, Q4 и SJR 0.148. Докторантката е първи автор в две от статиите. Към момента са видими 10 цитата. Резултатите от представената разработка са реализирани и благодарение на участието на Ценка Грънчарова в 2 научно-изследователски проекта.

От текста на дисертационния труд, автореферата и представените публикации считам, че те са лично дело на докторантката.

9. Автореферат

Представеният автореферат е в обем от 64 страници, включени са 39 фигури и 12 таблици. В него са отразени целите и задачите на дисертационния труд, използваните материали и методи и постигнатите резултати. Формулирани са основните изводи и приноси на проведеното научно изследване. Авторефератът е изготвен съгласно изискванията, залегнали в нормативните документи, и е напълно в съответствие с представения ми за рецензиране дисертационен труд.

10. Критични забележки и препоръки

Нямам забележки и препоръки към съдържанието на представения дисертационен труд.

11. Лични впечатления

Познавам докторантката Ценка Грънчарова от студентските ѝ години в бакалавърска програма „Медицинска физика“ и по-късно в магистърска програма „Медицинска радиационна физика и техника“. Още тогава тя се проявяваше като изпълнителна, много отговорна и знаеща студентка. Заради своята коректност винаги е била уважавана както от колегите си студенти, така и от преподавателите.

12. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Имайки предвид актуалността на научната разработка и огромния натрупан експериментален материал, препоръчвам в бъдещи изследвания да се проучат други природни източници и растителни екстракти за получаване на магнитни наночастици с цел оптимизиране на характеристиките им и подобряване на биосъвместимостта.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на Ценка Цветанова Грънчарова на тема „Суперпарамагнитни наночастици от железен оксид – биомедицински потенциал и приложения“ *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 съответния Правилник на МУ - Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на МУ – Пловдив.

Дисертационният труд показва, че докторантката Ценка Цветанова Грънчарова **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Биофизика“ 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 Ценка Цветанова Грънчарова в докторска програма по биофизика.

27.05.2025 г.

Рецензент: .....

Проф. Мария Марудова-Живанович, дх