

**Рецензия за ОНС „Доктор“****РЕЦЕНЗИЯ**

От Проф. Кръстена Тодорова Николова, дф,  
кафедра по Медицинска физика и биофизика,  
Фармацевтичен факултет, Медицински университет Варна

Представеният труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор' в сфера на специалността Образование 4. Природни науки, математика и информатика; професионално образование 4.3. Биологически науки, докторска програма „Биофизика“ на висше образование. Автор: Ценка Цветанова, Р-НО-709/23.05.2025  
Форма на докторантура: докторантура  
Катедра: Медицинска физика и биофизика  
Тема: Суперпарамагнитни наночастици от железен оксид – биомедицински потенциал и приложения

Научни ръководители: проф. Пламен Иванов Загорчев, катедра по Медицинска физика и биофизика, Фармацевтичен факултет, Медицински университет Варна; д-р. Бисера Асенова Пиличева, дф, катедра по фармацевтични науки, Фармацевтичен факултет, Медицински университет Пловдив (към дата на отчисляване 11.12.2024 г.)

**1. Общо представяне на процедурата и докторанта**

Със заповед № Р 2195/29.04.2025 на Зам. Ректора на Медицински университет Пловдив е определена за член на научно жури по процедура за защита на дисертацията с тема „Суперпарамагнитни наночастици от железен оксид – биомедицински потенциал и приложения“ за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, специалността Образование 4.3. Биологически науки; докторска програма „Биофизика“ на висше образование.

Представеният комплект материали е представен носител е в съответствие с чл.70 (1) от I.Раздел. Придобиване на научна степен „ДОКТОР“ и научна степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“ - Правилник на МУ-Пловдив от 23.01.2021 г. и включва следните:

- заповед на Ректора на МУ-Пловдив за разкриване на процедурата за защита на дисертацията на кандидат за докторант
- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- нотариално заверено копие от диплома за висше образование
- заповеди за записване в докторантура, прекъсване на обучението (поради майчинство) и за продължаване на обучението; 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
- други документи, свързани с хода на процедурата

Докторантът е приложил три публикации.

Всичките са подготвени прилежно и добре подредени, напълно съответстващи на изискванията на МУ-Пловдив от 28.01.2021 г.

## 2. Кратка биография на кандидат за докторанта

Ценка Грънчарова е родена на 11.12.1982 г. През 2015 г. получава образователна степен „Бакалавър по медицина“ в Медицински факултет, МУ-Пловдив. През 2017 г. - ОКС „Магистър по медицинска радиационна физика и техника“ в Медицински факултет „П. Хилендарски“ – Пловдив, България.

През 2015 г. работи като хоноруван преподавател в Медицински факултет за студенти от инженерни специалности в ПУ „Павел Хилендарски“. В периода март 2017 г. – м. март 2025 г. работи като асистент в катедра по медицинска физика и радиационна физика в Медицински факултет „П. Хилендарски“ МУ Пловдив. Защитаваше специалност по Биофизика през м. май 2024 г. в Медицински факултет Пловдив.

На 15.12.2021 г. Ценка Грънчарова е зачислена като редовен докторант по програмата „Биофизика“ към катедра по медицинска физика и биофизика, Фармацевтичен факултет, МУ Пловдив със заповед № 2363 от 17.12.2021 г. на Ректора на МУ Пловдив. Отчислена е с право на защита до една година, считано от 11.12.2021 г. със заповед на № Р-1997/16.12.2024 на Зам. Ректор НИД, МУ Пловдив.

## 3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на задачите и цели и задачи

Разглежданите проблеми са актуални за науката и за медицинската практика. Използването на наночастици от метални наночастици ради своите парамагнитни свойства и структура са често използвани в медицината. Използването на зелен синтез допринася за иновативния характер на настоящия дисертационен труд. Разгледано е комбинирането на дисертационен труд, който разглежда възможности, коментирани е синергизмът между фототермична терапия, имунотерапия или химиотерапия. Използването на растителни екстракти от котешка стълка (*Climopodium vulgare L.*) и котешки нокът (*Uncaria*) допринася за екологичността и ниската токсичност на разработваните биофармацевтични продукти.

Основната цел на дисертационния труд е свързана с разработване, охарактеризиране и оценяване на потенциала на магнитни наночастици, получени чрез „зелен синтез“, тя е ясно дефинирана и напълно в унисон с избраната тема.

Задачите са подходящо формулирани и логично свързани с основната цел. Те включват:

- Оптимизиране параметрите на зелен синтез.
- Характеризиране на получените наночастици (морфологично, физикохимично и биологично).
- Оценяване на фототермичния потенциал на получените наночастици.

- Изследване на взаимодействието с биологични системи (гладкомускулни препарати, свързване с човешки серумен албумин, антимикробна активност, цитотоксичен потенциал върху клетъчни линии и 3D биопринтове).

Тези задачи са напълно съобразени с необходимостта от задълбочено разбиране на биофизичните и биологични взаимодействия на наночастиците с различни клетъчни и тъканни модели, което е важно за тяхното приложение в биомедицината.

#### 4. Познание на проблема

Докторантът Ценка Цветанова Грънчарова демонстрира много добро познание на изследвания проблем. В дисертационния труд систематично са представени съвременните научни данни относно суперпарамагнитните наночастици от железен оксид и тяхното биомедицинско приложение. В литературния обзор се откроява дълбоко разбиране на ключовите биофизични процеси и явления като наноензимна активност, химидинамична терапия, фероптоза и полъризация на макрофаги. Авторът умело използва и интегрира знанията си за биологичните бариери, механизмите за принелно натрупване на наночастици, както и значението на физико-химичните характеристики (размер, форма, повърхностен заряд) за тяхната биосъвместимост и терапевтична ефективност.

Особен акцент е поставен върху зеления синтез на суперпарамагнитни наночастици от железен оксид. Авторът добре осъзнава и описва предимствата на този метод, включително екологичната безопасност, ниската токсичност и устойчивостта на използваните природни ресурси. Специално внимание е обърнато на използваните растителни екстракти, които се разглеждат като източник на биоактивни вещества, осигуряващи както стабилизация на наночастиците, така и потенциал за терапевтични приложения.

Същевременно се демонстрира ясно познание на ограниченията и предизвикателствата при използването на биологични източници за синтез на наночастици. Някои от тях, на които докторантът обръща специално внимание са вариационността на биологичните суровини и трудностите при стандартизация и контрол на процесите на синтез. Разгледани са и възможните подходи за преодоляване на тези ограничения чрез оптимизиране на синтетичните условия и усъвършенстване на методите за характеризирание на наночастиците.

Посочени са взаимовръзките между биофизичните характеристики на наночастиците (размер, форма, повърхностни свойства) и тяхната биосъвместимост, както и механизмите на взаимодействие с биологични системи. Ясно са описани и интегрирани биофизичните методи за охарактеризиране на наночастиците, включително динамично светлинно разсейване, електронна микроскопия и спектроскопски методи, които допринасят за цялостната оценка на биомедицинския потенциал на получените материали.

Използван е голям обем от литературни източници (234) като всички са на английски език като около 42% от източниците са от последните 5 години.

Докторантът демонстрира интердисциплинарен подход, като успешно съчетава биофизични, химични и биологични аспекти на изследвания проблем, което свидетелства за високо ниво на компетентност и дълбоко разбиране на тематиката и методологичните подходи.

#### 5. Методика на изследването

Отлично се осъзнават взаимовръзките между биофизичните характеристики на наночастиците (размер, форма, повърхностни свойства) и тяхната биосъвместимост, както и механизмите на взаимодействие с биологични системи. Ясно са описани и интегрирани биофизичните методи за охарактеризиране на наночастиците, включително динамично светлинно разсейване, електронна микроскопия и спектроскопски методи, които допринасят за цялостната оценка на биомедицинския потенциал на получените материали.

Методиката на изследване е добре структурирана, адекватно подбрана и коректно приложена. Използваните методи са съвременни, надеждни и подходящо избрани с оглед поставените цели и задачи. Авторът демонстрира ясно разбиране на методологичните възможности

и ограничения, като осигурява необходимата научна строгост и точност при изпълнението на експерименталната работа. Избраният интердисциплинарен подход осигурява цялостно разглеждане на изследвания проблем, като подчертава практическата приложимост и иновативността на изследването.

## 6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е структуриран в 7 глави, а именно увод, литературен обзор, цел и задачи, материал и метод, резултати и дискусия, изводи, приноси и библиография.

Основната цел и задачи на дисертационния труд са формулирани ясно и прецизно, като основната цел е разработване, охарактеризиране и оценяване на биомедицинския потенциал на суперпарамагнитни наночастици от желязен оксид, получени чрез екологичен „зелен“ синтез с растителни екстракти. Задачите включват оптимизиране на параметрите на зеления синтез, охарактеризиране на физико-химичните и биологичните свойства на получените наночастици, оценяване на фототермичния им потенциал, както и изследване на взаимодействието им с биологични системи.

Литературният обзор на дисертацията е задълбочен и изчерпателен. Той детайлно разглежда ключови теми като биомедицински приложения на наночастиците, суперпарамагнитни свойства, нанозимна активност, химиодинамична терапия, фероптоза и поляризация на макрофагите. Докторантът разглежда подробно и предимствата и ограниченията на различните подходи за синтез, с акцент върху зеления синтез и потенциалните приложения на природни биологични компоненти за получаване на функционални наночастици.

Материалите и методите са добре структурирани и детайлно описани, като обхващат широк спектър от съвременни аналитични и биофизични методики, включително динамично светлинно разсейване, електронна микроскопия, спектроскопски анализи и биологични тестове за оценка на биосъвместимостта и биологичната активност на наночастиците. Използваните методи са подходящи, адекватни и коректно приложени, което гарантира надеждността и валидността на получените резултати.

Резултатите и дискусията представят логично и ясно получените експериментални данни. Докторантът детайлно анализира физико-химичните характеристики на наночастиците, фототермичния им потенциал, тяхното взаимодействие с биологични модели (гладкомускулни препарати, клетъчни култури и 3D биопринтове), антимикробната им активност и цитотоксичност. Представените резултати са задълбочено обсъдени в контекста на съществуващите научни изследвания, което подчертава тяхната научна новост и приложен потенциал.

## 7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Разделям приносите на два типа- научни и научно-приложни. Като научни премам следните приноси:

- Предложена е *in vitro* стратегия за двойно контролирано освобождаване (NIR-лазер ± пулсиращо магнитно поле) на молекули от повърхността на магнитни наночастици при физиологично рН, показваща, че едновременната стимулация усилва тоцогенния ефект и биологичния отговор.
- За първи път е разработен протокол за „зелен“ синтез на супер-парамагнитни Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/γ-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-наночастици, използващ водоразтворими торфени фракции и екстракти от *Centaurea vulgare*. Методът елиминира класическите токсични редуциращи агенти и демонстрира отлична контролирана морфология и минимална агрегация.
- Създадена е биофизична теств-система за регистрация на спонтанната съкратителна активност на изолирана гладка мускулна тъкан като в реално време. Индикатор отчита стабилността и функционалното „зареждане“ на наночастиците с биоактивни молекули.

- За първи път е изследвана цитотоксичността на тези НЧ върху 3D биопринтове от човешки фибросарком (HT-1080). Доказано е, че комбинираният магнитно-фототермичен стимул увеличава клетъчната смърт в сравнение само с НЧ.
- Установена е фунгистатична активност, равностойна на флуконазол, срещу плесенни модели.

Като **приноси за практиката** бих отбелязала следните:

- Синтезирането на наночастиците по зелен метод намалява наличието на опасни реагенти в тях и улеснява одобрението им при различни клинични приложения.
- Показаното контролирано отделяне на биоактивни вещества чрез външен стимул създава възможност дозата да се “включва” само в лезията, като пада околната тъкан. Това е ценен подход за локално лечение на труднодостъпни тумори и хронични инфекции.
- Поради доказаната антиплесенна активност, същите наночастици могат да бъдат включени в медицински покрития или опаковки за контрол на микробен растеж.

Дисертационният труд обогатява фундаменталното разбиране за еко-съобразния синтез на магнитни наноматериали и взаимовръзката “структура – функция – биологичен ефект”. В него се предлага технологична платформа, способна да осъществи връзката между лаборатория и предклинични изпитвания за онкотерапия, антимикробни приложения и интелигентни системи с удължено освобождаване. Осъществя се трансфер на знания от нанобиофизиката към клиничната и индустриалната практика.

#### 8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Докторантката има три статии в реномирани списания в WoS/Scopus. Двете са в списания с квартали съответно Journal of Functional Biomaterials - Q1 и Nanomaterials - Q2. Трета публикация към момента е отпечатана в Bulgarian Chemical Communications – Q4. Това напълно удовлетворява изисквания(та) на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ - Пловдив. Докторантът е водещ автор на две от трите публикации. Като се има в предвид, че публикациите са отпечатани в последната година, една от статиите има 10 цитата. Това свидетелства за актуалността на направените изследвания. Данните са интегрирани без дублиранез публикуваните научни трудове. Публикациите разглеждат различни различни модели на приложение на метални наночастици (мускулен фантом vs. HSA vs. 3D биопринт). Всяка публикация корелира пряко с експериментите, описани в дисертацията (зелен синтез, фото-/магнитно-термия, взаимодействие с HSA) .

Докторантката активно участва в научни форуми, което допълнително разширява видимостта на научните резултати. В периода 2021-2024 година е представила 8 устни или постерни презентации. Отличена е с награда за най-добра презентация на VIII Конгрес по фармация. Участва в международни форуми (RAD Conference, Szeged Symposia).

#### 9. Лично участие на докторантката.

Докторантът реализира всички ключови етапи на изследването от концепцията през прототипните уреди до аналитичната интерпретация и публикациите.

Личният ѝ принос е подкрепен с:

- Самостоятелно разработена апаратура – термоблок + магнитна система ( уникална за групата ).
- Първи автор на две от статиите. Това гарантира, че тя е написала и защитила основните научни идеи.
- Международни доклади и награда, които утвърждават независимата ѝ научна идентичност.

## 10. Автореферат

Авторефератът е структуриран ясно, логично и в пълно съответствие с изискванията за дисертация за присъждане на образователната и научна степен „доктор“. В него е представена актуалността на научното изследване, целите и задачите, използваните методи, основните резултати и приноси на дисертационния труд. Стилът е научен с прецизно използване на подходящата терминология и адекватно отразява в съкратен вариант съдържанието на дисертацията.

## 11. Критични забележки и препоръки

Критични забележки и препоръки към проведеното изследване и комплект материали нямам.

## 12. Лични впечатления

Не познавам лично докторанта, но съм възхитена от начина на структуриране на дисертацията и автореферата, от огромния обем експериментална работа, която е извършена и не на последно място от писането без правописни грешки и на разбираем научен стил.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни 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/не 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/не присъжда образователната и научна степен ‘доктор’** на Ценка Цветанова Грънчарова в докторска програма по „Биофизика“

21.05. 2025 г.

Рецензент: *Л.*

Заличено на основание  
Чл.5 §1, 6. "В" Регламент (ЕС)2016/679

*ка, гр*

(ак. дл., име и фамилия, н. ст.)