

РЕЦЕНЗИЯ

**на дисертационен труд за придобиване на
научната степен "Доктор на науките"**

Автор на дисертационния труд: д-р Емилия Валентинова Печева, доцент в Институт по Физика на Твърдото Тяло (ИФТТ), БАН, лаборатория по Биосъвместими материали (БСМ)

Тема на дисертационния труд: „Изучаване на биосъвместими и биологични материали: могат ли да бъдат повлияни от външни фактори?“

Рецензент: Чл.кор. проф. дбн Здравко Иванов Лалчев, Биологически факултет на Софийски Университет

Прегледът на документите по дисертацията на доц. д-р Емилия Валентинова Печева за присъждане на научната степен "доктор на науките" показва, че те са подготвени съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ и Правилника за неговото приложение.

Емилия Валентинова Печева завършва магистратура във Физическия факултет на СУ "Св. Кл. Охридски" през 1999 г. През периода 01.07.2000 – 31.07.2004 е редовен докторант към Институт по Физика на твърдото тяло, БАН, където през юни 2005 г. придобива степента "доктор по физика". След това работи като постдокторант до юли 2010 г. в ИФТТ, БАН, лаборатория по Биосъвместими материали (БСМ). През 2010 г. е избрана за доцент в ИФТТ, където работи понастоящем.

Специализирала е в School of Dentistry, University of Birmingham, Англия (2.5 години, 2013/15); Biocompatibility group, Centre for Biomaterial Development, Institute of Polymer Research, Helmholtz-Zentrum Geesthacht GmbH, Berlin, Germany (1 месец, 2012); JSPS PostDoc позиция, 2 години, Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo, Medical and Dental University, Токио, Япония (2 години, 2006/08 г.); PostDoc, Institut d'Electronique du Solide et des Systemes (InESS), CNRS, Strasbourg, France (8 месеца, 2005/06); Institute for Ion Beam Physics and Materials Research, FZD-Rossendorf-Дрезден, Германия (2 месеца, 2005) и със стипендия Мария-Кюри на ЕС - в Institute for Ion Beam Physics and Materials Research, FZD-Rossendorf -Дрезден, Германия (1 година, 2001/02).

Получила е следните награди: декември 2008: "Най-добър млад учен" (Проф. Марин Дринов), до 35 г., БАН, област физика; декември 2005: второ място в конкурс за най-добра дисертация в областта на физиката през 2005 г.; май 2004: "Най-добър най-млад учен", БАН,

област физика (до 30 г.) и първо място за постер презентация на ECM V: The Cell Biomaterial Reaction, 28-30.06.2004, Давос, Швейцария, юни 2004 г.

В дисертационния труд на Емилия Печева се разглеждат възможности за разработване на метод за ускорено израстване на биоподобен хидроксиапатит (ХА), който наподобява процесът на естествено му израстване в природни условия чрез контролирано високо интензивно импулсно лазерно лъчение, както и възможности за модифициране на биосъвместими и биологични материали на основата на хидроксиапатит (ХА) и плазмено полимеризиран хексаметилдисилоксан (ППХМДС), с цел селективно подобряване на техните функции и ефективен срок на използване и с оглед на тяхното приложения в медицината и стоматологията. Трудът цели да се представят нови експериментални подходи за създаване на материали със свойства, близки до тези на природните материали (кости, зъби и др.) и с приложения в сферата на опазване на човешкото здраве.

Основно са използвани два подхода: чрез внасяне на външна енергия под формата на лазерно лъчение и чрез въвеждане на органичен компонент в композитни слоеве на основата на ХА и ППХМДС. Освен диамантени наночастици е въведена модификация с извънклетъчна матрица, създадена от остеобластни клетки тъй като естествените материали като кости и зъби са съставени освен от неорганична и от органична компонента, за която се счита, че дори в минимално количество контролира зародишообразуването и израстването на неорганичната основа.

В допълнение са изследвани физико-химичните параметри на получените модифицирани слоеве от ХА и ППХМДС, както и биологичната им съвместимост чрез ин-витро експерименти с клетъчни култури - остеобласти, които са клетки в костната тъкан, които отлагат екстрацелуларния матрикс и регулират неговото минерализиране. Изследвано е също и разрушаването на орални бактериални слоеве, каквито се отлагат върху стоматологични импланти, зъби и др. чрез създаване на ин-витро модели на зъбния канал, зъбите и меките тъкани на бузата - постигнато посредством използване на ефекта на кавитация, възникващ около стоматологичните инструменти за почистване на зъбна плака; използване на различни четки и пасти за зъби и др.

Безспорно е, че поставените цели и задачи в дисертационния труд са много актуални за стоматологията и медицината. Достатъчно е да споменем, че нуждите от изкуствените заместители на костната тъкан напоследък се увеличават неимоверно много, т. к. те удовлетворяват в голяма степен изискванията на клиничната практика.

Всичко гореизложено обуславя по безспорен начин актуалността и значимостта на изследванията в този труд.

Материалът в дисертацията е разпределен в осем глави и е отразен в 217 страници,

117 фигури и 12 таблици. Към всяка глава има списък с цитирана литература по темата на дисертацията. Цитирани са общо 349 литературни източника. Първите две глави са уводни и разглеждат въпросите за биосъвместимите и биологични материали, използвани по отделно или в композити, като са описани фактори, които могат да бъдат използвани за въздействие върху свойствата на тези материали; направен е преглед на стандартните техники, използвани за анализ на материалите, описани в дисертацията. В глава 3 подробно е описан методът на взаимодействие лазер-течност-твърдо тяло за стимулация на разстежа на биосъвместими слоеве чрез контролирано външно лазерно лъчение и механизмите отговорни за него, а в глава 4 са представени резултатите върху композитни слоеве, получени на основата на матрица от ХА или плазмено полимеризиран хексаметилдисилоксан (ППХМДС) с допълнителна компонента в двата композита от нанодиамаментни частици и извънклетъчна матрица, произведена от остеобластни клетки като органична компонента в ХА матрица. От 5-та до 7-ма глава са представени резултатите от израстване на биофилми (бактериална плака) върху ин-витро физични модели на зъбите и тяхното разрушаване чрез ефекта на кавитация, възникващ около стоматологични инструменти за почистване на зъбна плака, както и чрез използване на четки за зъби с различен дизайн и/или комерсиална паста за зъби съдържаща микрогранули. В глава 8 са систематизирани най-важните заключения от проведените експерименти.

От изложението в първите две глави на дисертацията мога да съдя, че Е. Печева познава много добре състоянието на проблема и оценява творчески и критично литературния материал.

Разработеният нов, контролируем метод на взаимодействие на лазер-течност-твърдо тяло води до синергично израстване на ХА слоеве, благодарение на ускорено зародишообразуване, стимулирано от взаимодействието на лазерното лъчение с преситения разтвор на хидроксиапатитни прекурсори в присъствието на твърда подложка. Този метод е напълно адекватен за решаването на поставените цели и задачи в дисертацията, т. к. слоевете на ХА са организирани на микро и нанониво, подобно на естественото израстване на ХА в природни условия.

Използваните методики за наблюдаване на повърхности и слоеве, базиращи се на интерферометричната техника са модифицирани чрез използване на математични алгоритми за обработка и създаване на 3D образи, което води до подобрен образ по отношение на грапавина, визуализиране на вътрешни кухини, прозрачност и др. Модифицираните техники допълват и надграждат получените образи от стандартните техники като оптична микроскопия, сканираща или трансмисионна електронна микроскопия, СРМ, АФМ и др. Така, удачното комбиниране на тези експериментални оптични методики за изследване

морфологията на твърди повърхности, в допълнение към редицата спектрални методи (FTIR, Raman и др.) обезпечава напълно успешното експериментално изпълнение на поставените цели и задачи в дисертацията.

Следвайки строга експериментална стратегия в дисертацията на доц. Печева са получени редица оригинални резултати, по-съществените от които бих споменал както следва:

1. Разработен е метод за ускорено израстване на биоподобен хидроксиапатит (ХА), който наподобява процесът на естествено му израстване в природни условия чрез контролирано високо интензивно импулсно лазерно лъчение. Предимството на методът е, че зародишообразуването на калциево-фосфатни нано-частици от преситения разтвор на ХА прекурсори в присъствието на твърда подложка, както и формирането на морфологията на повърхността на микро-ниво от материала се осъществяват изключително бързо, в рамките на лазерното взаимодействие с материала (< 5 мин).

2. Установено е, че предварителното покриване на ХА слой с безколагенна извънклетъчна матрица, създадена от остеобластни клетки, променя морфологията на ХА и неговата структура в далечен порядък. Присъствието на протеини в органичната матрица води до „насочено” минерално зародишообразуване, понижавайки активационната енергия, необходима за кристалното образуване и осигуряване на места за захващане на зародишите и в резултат водещо до модифицирани и селективно подобрени физически свойства на израстнатия ХА слой.

3. За първи път диамантени наночастици са вградени в ХА покрития на метали използвани за импланти и по този начин са модифицирани механичните им свойства (подобрени пластичност и твърдост, без пукнатини и остатъчни напрежения), като „подсиленото” ХА покритие показва добра биосъвместимост с остеобластни клетки. Установено е, че полученото композитно покритие е биоактивно, тъй като в преситен воден разтвор, наподобяващ човешката кръвна плазма, води до надрастването на допълнителен биоподобен ХА слой с подобрена кристалност.

4. За първи път диамантени наночастици в минимално количество (чисти или модифицирани със сребро или силиций) са вградени в гладки ППХМДС слоеве, като е показано, че в резултат се увеличава повърхностната им грапавост и че последваща плазмена обработка с амоняк намалява хидрофобността на слоевете (регистрирана чрез намаление на контактния ъгъл), подобрявайки по този начин тяхното взаимодействие с живи клетки. Установено е, че хидрофобността, биоактивността и биосъвместимостта на ППХМДС полимера, който има потенциално приложение в тъканното инженерство, се променят в зависимост от типа и концентрацията на наночастиците (чисти, със сребро, или силиций).

5. За първи път са разработени модели на зъбния канал, зъбите и меките тъкани от вътрешната страна на бузата и създадени нови ин-витро модели на биофилми от бактерии (*Serratia*, *S. Mutans*, или смесен биофилм от *S. Sanguinis* и *S. Mutans*), които са използвани за разрушаване и почистване на бактериални плаки, каквито се отлагат върху стоматологични импланти и зъби. Показано е в количествен вид по-добро почистване чрез използването на ефекта на кавитация около стоматологични инструменти за почистване на зъбна плака; както и чрез комерсиална паста за зъби с микрогранули, чрез четка за зъби с извита глава и две почистващи страни.

Приносите на дисертационния труд са формулирани обективно и аналитично, като достоверността на получените експериментални резултати, върху които се градят приносите не буди никакво съмнение.

Научните и научно-приложните приноси на дисертацията могат да се отнесат към "Доказване с нови средства на съществени нови страни на съществуващи научни проблеми и теории", както и към "Получаване и доказване на нови и утвърдителни факти". Освен преобладаващо научния характер на приносите изложени по-горе в първите 3 точки, трябва да отбележим, че всички останали приноси в дисертацията са с определена практическа насоченост, залегнали в стратегически направления и приоритети на БАН, ФНИ-МОН и Нац. Иновационен Фонд, като напр. «Подобряване на човешките възможности и качество на живот», "Получаване на материали чрез иновационни технологии", "Моделиране и дизайн на мултифункционални материали" и др.

Списъкът на публикациите, включени в дисертационния труд съдържа 43 заглавия. От тях, 3 бр. са глави в книги и монография; 20 бр. са статии в реномирани международни списания с импакт фактор и реферирани в ISI Web of Knowledge и SCOPUS; 1 статия е в българско списание и 19 бр. са статии в пълен текст от сборници на конференции и други научни форуми. В 12 статии Печева е първи автор и в 5 статии е последен автор, което е индикация за съществения ѝ личен принос. Общият ИФ на статиите е над 33. Представен е и списък на участия с доклади и съобщения след защитата ѝ за степента "доктор" през 2005 г., съдържащ общо 47 заглавия, от които 12 участия са с доклади и 35 с постери. Силно преобладаващи са участията ѝ в научни форуми в чужбина – от тях 7 бр. са в България и 40 бр. са в чужбина. Справка в SCOPUS показва, че статиите на Печева са цитирани над 200 пъти, с h индекс=11.

Гореописаните наукометрични показатели на доц. Печева напълно задоволяват, а по някои характеристики надхвърлят изискванията на НС на ИФТТ в допълнение към Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в РБ, според които кандидата за степента "доктор на науките" трябва да има "...поне 30 публикации, от които

най-малко 20 статии в списания с импакт-фактор/импакт-ранг. Броят на цитиранията (без автоцитирания) на публикациите трябва да не е по-малък от 70."

Общото впечатление от дисертационния труд е, че проведените експерименти и коректното им описание не будят съмнение относно достоверността на резултатите, поради което може да се твърди, че формулираните изводи и приноси са убедително представени.

Авторефератът е изготвен съгласно изискванията и правилно отразява основните положения и приносите на дисертационния труд.

Заключение:

Приемам заключенията и приносите, както са формулирани в дисертацията, като добре обосновани от експерименталните данни и интерпретирани професионално.

Като цяло, дисертацията е осъществена на високо професионално ниво и допринася за изясняване на ролята на импулсното лазерно стимулиране за израстването на ХА кристали върху твърда подложка, за селективното подобрене на физическите свойства на израстнали ХА и ППХМДС слоеве чрез вграждане на диамантени наночастици; за взаимодействията на клетки с биоматериални повърхности, биологичното им охарактеризиране и оценка за съвместимостта им, с оглед създаване на импланти с потенциал за приложения в стоматологията и медицината.

Обемът и качеството на изследванията отговарят напълно, а по някои показатели надхвърлят препоръчителните наукометрични изисквания на НС на ИФТТ на БАН за научната степен "Доктор на науките". В представената дисертация са получени съществени и оригинални научни резултати, които са намерили добро отражение в международната научна литература, цитирани над 200 пъти. Тази дисертация характеризира доц. д-р Емилия Печева като зрял, високо образован, квалифициран и самостоятелен изследовател. Поради всичко гореизложено предлагам с убеденост на уважаемото Научно жури и на НС на ИФТТ към БАН да присъди на Емилия Валентинова Печева научната степен "Доктор на науките".

20.05.2018 г.

Рецензент:

/чл. кор. проф. дбн З. Лалчев/