

РЕЦЕНЗИЯ

върху дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „Доктор” по професионално направление 4.2. Химически науки, докторска програма **Физикохимия**.

Автор на дисертационния труд: Свободан Александров Александров, асистент по биофизика към Катедра „Медицинска физика и биофизика“ при Медицински факултет на Медицински университет – София.

Тема на дисертационния труд:”Взаимодействие в тънки течни филми от фосфолипиди и специфични полимери на алвеоларния сърфактант“.

Рецензент: Доцент д-р Христо Иванов Христов, ИФХ-БАН

Една от основните причини за смъртността при новородени е неонатален респираторен дистрес синдром, който се дължи на дефицит на алвеоларен сърфактант (АС), при недоносени деца или заболявания на майката. За установяване риска от развитие на респираторен дистрес синдром и съответно навременното му лечение, бяха разработени редица биохимични и физикохимични методи. Един от бързите и точни методи е методът на черния пенен филм. За последните 25-30 години посредством него бяха спасени над 15,000 новородени деца. Впоследствие методът беше успешно приложен, за изследване и тестване *in vitro* на различни търговски сърфактантни препарати с оглед производството на по-ефективни препарати, а така също и за изследване влиянието на различни фактори които могат да причинят инактивация и/или дисфункция на алвеоларния сърфактант. Един от слабо изучените фактори, които засягат активността, на алвеоларният сърфактант е присъствието на ниски концентрации лизолипиди. Лизолипидите са продукт от хидролизата на фосфолипидните молекули. Целта на настоящият дисертационен труд е да се изследва влиянието на заредени (lyso PG) и незаредени (lyso PC) лизолипиди върху

физикохимичните свойства на естествени терапевтични сурфактантни препарати (Infasurf и Curosurf) с помощта на тънки течни филми и монослой.

Дисертационният труд е в обем от 97 страници и съдържа увод, 4 глави, основни резултати и изводи, основни приноси, 28 фигури и 3 таблици. Цитирани са 104 литературни източника. Дисертацията се основава на 3 статии, като една е публикувана списание Colloid and Polymer Sci, с ИФ 1.906, Q2, една в списание Biotechnol. & Biotechnol., ИФ 1,097, Q3, и една в Bulgarian Chemical Communications, ИФ 0.242, Q4 и две статии в сборници от конференции. Резултатите по дисертацията са представени на 5 научни форума, с два устни доклада и три постера.

Кратък анализ на отделните глави на дисертацията.

В увода са описани основните свойства и състава на алвеоларния сурфактант, както и някои от главните фактори, който могат да доведат до инактивация му. Разгледана е и ролята на лизолипидите, който са обект на изследване в настоящият дисертационен труд и са формулирани целите и задачите на дисертацията.

Литературният обзор обхваща 26 страници, цитирани са 86 източника и дава добра представа за научната област, предмет на дисертацията. Обзорът се състои от 5 основни точки. В първа точка озаглавена *алвеоларен сурфактант* са разгледани състава, метаболизъма и функции му. Функциите на сурфактанта могат да бъдат разделени на такива свързани с повърхностното напрежение и несвързани с него. Към първата група се отнасят поддържането на голяма площ за газообмен, предпазване алвеолите от дехидратация, колапс и др. По отношение на функциите на АС, несвързани с повърхностното напрежение, могат да бъдат изброени специфична и неспецифична защита на организма, бариера за патогени,

антибактериална и антивирусна активност и др. Разгледани са процесите, например нарушена фосфолипидна адсорбция и др., както и факторите, който намаляват или компрометират нормалната повърхностна активност на АС, например плазмените протеини, лизофосфолипидите, високи нива на холестерол, активните форми на кислорода, замърсители на въздуха и др. Подробно са описани структурата и свойствата на лизолипидите, обект на настоящата дисертация, както и наличните литературни данни от изследвания им посредством различни методи. Описани са и най-често използваните терапевтични сурфактантни препарати, естествени и синтетични, като по-подробно са разгледани препаратите *Curosurf*, и *Infasurf*, които са използвани в изследванията. Дадени са теоретичните основи на методите за изследване на тънки течни филми, и на монослой (везната на *Langmuir*), както и публикуваните в научната литература данни от изследванията на АС и лизолипидите, с двата метода.

Считам, че докторантът е направил задълбочен литературен обзор на съответната специфичната научна област, анализирал е получените от други автори резултати, ясно е разграничил решените от нерешените научни проблеми свързани с темата на дисертацията. За мен няма никакво съмнение, че е добре запознат със състояние на научните проблеми свързани с дисертационния му труд.

В глава 2 **“Материали и експериментални методи”** са представени материалите и методите, използвани за провеждане на изследванията предмет на дисертацията. Детайлно са описани процедурите за подготовка на пробите от лизофосфатидилхолин (lyso PC) и лизофосфатидилглицерол (lyso PG), два екзогенни сурфактантни препарата – *Infasurf* и *Curosurf* и съответните електролитни разтвори. Изследването на тънките течни филми са проведени с микроинтерферометричния метод на Шелудко-Ексерова.

Разгледана е, и обяснена, принципната схема на метода и начина за работа. Подробно са разгледани изчислителните методи и модели за обработка на експерименталните данни. Повърхностните и реологични експерименти са проведени посредством компютърно контролирана тензиометрична везна на Лангмюир. За измерване на изотермите повърхностно налягане/площ ($\pi(A)$ -изотермите) е използван модифициран метод на Wilhelmy (чрез платинена игла) с точност на измерванията $\pm 0.01 \text{ mN/m}$). С помощта на специализиран софтуер са получени данните за изменение на повърхностното налягане от времето ($\pi/\text{време}$) и повърхностно налягане от площта на монослоя ($\pi/\text{площ}$).

По мое мнение докторант Александров, се е справил добре с овладяването на различни експериментални методи, начина на обработката и анализ на получените данни. Както теоретичната подготовка, така и експерименталните му умения са на високо научно ниво.

В трета глава озаглавена **Тънки течни филми от лизолипиди и терапевтични сърфактантни препарати** са описани и дискутирани резултатите от проведените многобройни изследвания на свойствата на тънките течни филми стабилизирани с индивидуалните лизолипиди и терапевтични сърфактантни препарати, както техни смеси. Обособени са две основни групи изследвания: 1) тънки течни филми от лизолипиди и терапевтични сърфактантни препарати и 2) ТТФ от смеси от лизолипид и сърфактант. Няма да дискутирам подробно получените резултати и ще отбележа само (по мое мнение) основните научни постижения за всяка група. Посредством изследване на вероятността за образуване на черни филми от концентрацията $W(C)$ зависимостите са определени концентрациите за образуване на стабилни черни филми от съответните лизолипиди и праговата концентрация (C_t) на сърфактанта, при която има 100% образуване на черни ТТФ. Получените стойности за тези

концентрации са използвани като ориентир при изследването на влиянието на лизолипидите върху свойствата на ТТФ от смес лизолипид/сърфактант. Измерени са също равновесните дебелини на филмите, скоростта им на изтичане, влиянието на електролита NaCl и CaCl₂ и др. Дискутиран е и специфичния ефект на двувалентните калциеви йони върху свойствата на филмите, както и върху стойността на потенциала дифузия електричен слой. Във втората група са описани резултатите от изследванията на ТТФ получени от разтвори на терапевтичните сърфактанти и лизолипиди. Във всички изследвани случаи се наблюдава отместване на праговата концентрация (C_t) на сърфактанта към по-високи стойности или дестабилизиране на филмите, което ясно показва инхибиращия ефект на лизолипидите върху ТСП.

В четвърта глава озаглавена **“Монослоеве от лизолипиди и терапевтични сърфактантни препарати, изследвани чрез везната на Langmuir”** са представени резултатите от изследването на времето за адсорбция на монослоеве от lyso PC, lyso PG, Infasurf и Curosurf, както и хистерезисните криви при компресия/декомпресия на монослоя. Установено е, че падът на повърхностното напрежение е по-голям при наличие на двувалентните калциеви йони. Установено е също, че наличието на лизолипид в изследваните смеси води до промяна на повърхностното напрежение, като този факт се свързва с вероятния инхибиращ ефект на лизолипидите.

Резултатите и теоретичните разглеждания в дисертацията са представени по добре организиран и ясен начин, и за мен няма съмнение, че научните приноси са в голяма степен лично дело на докторант Александров.

Разбира се, трябва да се отбележи и заслугата на научният му ръководител академик Дочи Ексерова, на научният му консултант член-коресподент

Здравко Лалчев, както и на доцент Румен Тодоров, които са го въвели в тази научна област и са го насочвали при изпълнението на поставените задачи, но които за огромно съжаление вече не са между нас.

Основните научни приноси (пет на брой) са дефинирани добре и отразяват правилно научните и научно приложните резултати получени в рамката на поставените цели в дисертацията.

Авторефератът отразява коректно основните положения и научните приноси на дисертационния труд.

Към докторант Александров имам следния въпрос: в точка 1 към пета глава **Основни резултати и изводи** е написано “*Намерени са $W(C)$ зависимостите за lyso PC, lyso PG и Curosurf*”, а в глава 3 точка 3 **Тънки течни филми от Infasurf** тази зависимост е изследвана, но не е включена към основните резултати и изводи. Това пропуск ли е или докторантът е имал причина да не включва тези резултати?

В дисертацията забелязах някои грешки и пропуски, но те не са от съществено значение и не мисля да ги коментирам.

Заклучение

Представеният ми за рецензия дисертационен труд и научните приноси, отговарят на изискванията за присъждане на образователната и научна степен “**Доктор**”, както по качество, така и по значимост на получените научни резултати. С удоволствие ще гласувам за присъждане на образователната и научна степен “**Доктор**” на Свободан Александров Александров.

23.01.2020

Рецензент:

/доцент д-р Христо Христов/