

## СТАНОВИЩЕ

По процедура за придобиване на образователна и научна степен „доктор”  
в професионално направление 4. Природни науки, математика и информатика.  
Направление 4.2. Химически науки  
Докторска програма: Физикохимия

С кандидат магистър **Свободан Александров Александров** на тема:  
„Взаимодействие в тънки течни филми от фосфолипиди и специфични  
полимери на алвеоларния сърфактант”  
Секция «Повърхности и колоиди», Институт по физикохимия,  
Българска академия на науките  
Изготвил становището: проф. д-р Надя Антонова-Митева

### 1. Обща характеристика на научно-изследователската и научно-приложната дейност на кандидата

Дисертантът Свободан Александров Александров е магистър по молекулярна биология със специалност „Биохимия” от Биологическия факултет при СУ „Св.Кл.Охридски”. През 2001 г. започва редовна докторантура в Института по молекулярна биология, която от 2003 г. продължава в Института по физикохимия, секция „Повърхности и колоиди” с научен ръководител акад.проф. Дочи Ексерова и научен консултант чл.кор.проф.Здравко Лалчев. Отчислен е с право на защита през 2005 г. През 2014 г. придобива специалност „Биофизика” в МУ-София и понастоящем е асистент по биофизика към Катедра „Медицинска физика и биофизика” към Медицински университет – София.

Дисертацията съдържа 98 страници, 92 фигури, 7 таблици и 18 уравнения. Цитираната литература е от 104 източника. Дисертационният труд се състои от осем глави: Увод, в който са поставени целите на дисертацията; гл.1 – Литературен обзор; гл.2. - Материали и експериментални методи; гл.3 – Тънки течни филми от лизолипиди и терапевтични сърфактантни препарати; гл.4 – Монослоеве от лизолипиди и терапевтични сърфактантни препарати, изследвани чрез везната на Langmuir; гл.5 – Основни резултати и изводи; гл.6 – Основни приноси на дисертацията; гл.7-Литература; гл.8-Списък на публикациите, включени в дисертацията. В „Литературния обзор” е представена същността на алвеоларния сърфактант (АС) и факторите, които водят до инхибирането му, включително ролята на лизолипидите. АС е липопротеинов комплекс, покриващ алвеолите в тънък слой, чиято основна функция е да намалява повърхностното напрежение при издишване на границата алвеоларен въздух-хипофаза. Посочен е състава на АС, в който влизат както липиди (главно фосфолипиди), така и протеини като четири са специфични за него (SP-A, SP-B, SP-C и SP-D). Дадена е информация за използването на тънките течни филми и монослойната техника в изучаването на сърфактанта. При терапията на респираторен дистрес синдром (РДС) се използват естествени и синтетични терапевтични сърфактантни препарати (ТСП), чието прилагане цели да компенсира недостига на АС. Сред най-използваните естествени такива са Curosurf, Infasurf, Exosurf, Survanta и др., като първите два са обект на изследванията в дисертацията. Обсъдени са резултатите от изучаването на АС, сърфактантни препарати и лизолипиди в присъствие на  $Ca^{2+}$  от други автори. Изучаването на повърхностните свойства на ТСП на границата воден разтвор/въздушна фаза е свързано с характеризиране на сърфактантите чрез определяне на повърхностното напрежение на фазовата граница. Същевременно методът на образуването на тънки течни филми/черни филми (ТТФ) също показва отлични възможности за проследяване на поведението на ТСП. Предимството му е в проследяване на образуването на би- и мултислойни структури. Стабилността на фосфолипидните ТТФ, както и ТТФ от ТСП може да се определи експериментално чрез изследване вероятността за образуване на стабилен филм (W) от концентрацията на веществото (C).

Инактивацията на АС се свързва с навлизане на серумни белтъци в алвеоларния лумен, недостиг на АС, намаляване на количеството на тоталните фосфолипиди, DPPC, DPPG, SP-A и др. Един от слабоизучените фактори, които засягат активността, е присъствието на ниски концентрации лизолипиди. Имайки предвид, че основно свойство и функция на АС е да понижава повърхностното напрежение на въздушно-водната фазова граница в алвеолите от съществено значение е познаването на теорията, свързана с адсорбцията на веществата на границата между две фази и промяната на повърхностното напрежение.

**Основна цел на настоящата работа е:** да се изследва влиянието на заредени (lyso PG) и незаредени (lyso PC) лизолипида върху физикохимичните свойства на естествени терапевтични сурфактантни препарати (Infasurf и Curosurf) с помощта на тънки течни филми и монослой; да се провери влиянието на електролита ( $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  йони) върху стабилността на тънките течни филми и поведението на монослоеве при компресия/декомпресия; да се изследват експериментално свойствата на тънки течни филми от AS-B като функция от концентрацията на електролит ( $C_{el}$ ) и директно измерване на изотерми на разклинящо налягане ( $\Pi(h)$ ) за различни типове филми, получени от AS-B.

## **2. Основни научни и научно-приложни приноси**

Използвани са два лизолипида лизофосфатидилхолин (lyso PC) и лизофосфатидилглицерол (lyso PG), както и два екзогенни сурфактантни препарата – Infasurf и Curosurf. Използвана е и хидрофобна фракция на AC от свински бели дробове (AS-B). Изследванията с ТТФ са извършени с помощта на микроинтерферометричния метод на Шелудко-Ексерова. Изследванията с монослой са извършени с помощта на вазна на Лангмюир.

1. Намерено е от проведените изследвания на поведението на ТТФ от lyso PG в присъствие на  $\text{CaCl}_2$ , че при високи концентрации на електролита наблюдаваните ТТФ от lyso PG са тип нютон черен филм (НЧФ). Преходът от сив филм към НЧФ е скокообразен. Експериментално е потвърдена ролята на  $\text{Ca}^{2+}$  върху природата на бислойната повърхност. Равновесната дебелина в тези много тънки филми зависи от близкостта на не-DLVO сили между монослоеве от lyso PG.

2. Доказано е влиянието на lyso PC върху повърхностната активност на Infasurf – както чрез метода на ТТФ, така и чрез изследване на монослой, съдържащ двата сурфактанта. Ниските концентрации на лизолипида в смес с Infasurf водят до дестабилизиране на образуването на ТТФ, както и до повишаване на стойността на повърхностното напрежение при компресия/декомпресия на монослой. Показана е приложимостта на модела на ТТФ за изследване на инхибиращия ефект на лизофосфолипидите върху AC, както и ролята на лизофосфолипидите за физиологичната активност на терапевтичните сурфактантни препарати при промяна в състава им.

3. Установено е влиянието на lyso PC и при смесването му с Curosurf чрез метода на ТТФ и изследванията на монослой. Намерено е дестабилизиране на образуването на черни филми от Curosurf в присъствието на ниски концентрации ( $C_c$ ) на lyso PC – както при използване на  $\text{NaCl}$ , така и при  $\text{CaCl}_2$ . Намерен е по-малък пад в стойността на повърхностното напрежение при компресия/декомпресия на смесения монослой спрямо чистия ТСП от изследванията на сместа с везната на Лангмюир на сместа.

4. Установено е влиянието на lyso PG при смесването му с Curosurf чрез метода на ТТФ и чрез изследванията на монослой, като е показано дестабилизиране на образуването на черни филми от Curosurf в присъствието на ниски концентрации ( $C_c$ ) на lyso PG при физиологична концентрация на  $\text{NaCl}$  ( $0.15 \text{ mol.dm}^{-3}$ ), но не и при смяна на електролита с  $0.1 \text{ mol.dm}^{-3} \text{ CaCl}_2$ . Намерен е по-малък пад в стойността на повърхностното напрежение при компресия / декомпресия на смесения монослой спрямо чистия Curosurf при изследванията на сместа с везната на Лангмюир.

5. Установен е ефект и на скокообразно изтъняване на смесените ТТФ от lyso PG и Curosurf. При концентрация  $1.10^{-2} \text{ mol.dm}^{-3} \text{ CaCl}_2$  филмите изтъняват до ОЧФ, след което със скок преминават в НЧФ с два пъти по-малка дебелина. В сравнение с филмите от чист lyso PG, при същата електролитна концентрация, по-малката дебелина на смесените филми, съдържащи ТСП и начинът на изтъняване подчертава съществената роля на  $\text{Ca}^{2+}$  за природата на ТТФ при взаимодействието между лизолипида и ТСП.

## **3. Отражение на научните публикации на кандидата в българската и чуждестранната литература**

Кандидатът е представил към дисертационния си труд пет публикации, в три от които е пръв автор; три от публикациите са в списания с импакт фактор, а останалите две - в сборници с доклади от научни конференции у нас. Има изнесени два устни и три постерни доклада на национални и международни мероприятия, проведени у нас.

## **4. Критични бележки и препоръки към научните трудове на кандидата**

Нямам съществени забележки по дисертационния труд. Няма забелязани цитирания на посочените към дисертационния труд публикации. В литературата към дисертационния труд не са посочени заглавията на източниците - статии/монографии. Препоръчвам на дисертанта да засили публикационната си дейност.

## 5. Лични впечатления на рецензента за кандидата


Впечатленията са ми за скромен, трудолюбив изследовател и преподавател.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният дисертационен труд, автореферата към него и научните публикации по откритата процедура за защита ми дават основание да заключа, че магистър Свободан Александров Александров има голям обем експериментална работа и резултати, постигнати чрез умелото съчетаване на сложни методи и инструментариум, които допринасят за изучаването на важни фундаментални и с практическо значение задачи, а именно изследване влиянието на заредени (lyso PG) и незаредени (lyso PC) лизолипиди върху физикохимичните свойства на естествени терапевтични сърфактантни препарати (Infasurf и Curosurf) с помощта на тънки течни филми и монослой, както и влиянието на електролита ( $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  йони) върху стабилността на тънките течни филми и поведението на монослоеве при компресия/декомпресия.

Считам, че е налице завършена дисертация по тематика с фундаментално значение, която има и практическо приложение и която е разработена компетентно и с адекватни и новаторски методи. Получените в дисертационния труд резултати допринасят и имат важно методично, научно и научно-практическо значение за подпомагане експерименталната работа при третирането на РДС. Приносите на дисертанта са до голяма степен негово лично дело.

Въз основа на това смятам, че магистър Свободан Александров Александров отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и на Правилника за прилагане на ЗРАСРБ, както и на Правилника за приложението му в ИФХ-БАН. Това ми дава правото да предложа на почитаемите членове на Научното жури да гласуват на магистър Свободан Александров Александров да бъде присъдена образователната и научна степен (ОНС) „доктор“ по докторска програма “Физикохимия” в професионално направление 4. Природни науки, математика и информатика. Направление 4.2. Химически науки в секция «Повърхности и колоиди» към Института по физикохимия към Българската академия на науките.

Изготвил становището:   
/проф. д-р Н. Антон

3.02.2020 г.