

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Диляна Петрова Николова
от Биологически факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

избрана за член на Научното жури със Заповед № I-171/28.10.2025 г. от Директора на
Институт по микробиология „Стефан Ангелов“
на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“
професионално направление 5.11 Биотехнологии
(Технология на биологично активните вещества)

Автор на дисертационния труд: **Иванка Костадинова Койчева**, докторант на
самостоятелна подготовка, Институт по микробиология „Стефан Ангелов“ – БАН

Тема на дисертационния труд: **Антипсориатична активност на растителни *in vitro* системи от *Lavandula angustifolia* и *Harpagophytum procumbens* и техни биологично-активни метаболити**

Научен ръководител: **проф. д-р Милен Иванов Георгиев**, Институт по микробиология „Стефан Ангелов“ – БАН

ОТНОСНО ПРОЦЕДУРАТА:

Автор на дисертационния труд е инж. Иванка Костадинова Койчева – докторант на самостоятелна подготовка към Лаборатория по Метаболомика, Департамент по Биотехнология, Институт по Микробиология “Стефан Ангелов” – БАН.

Представеният за разглеждане комплект материали е в съответствие с изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и отговаря на Правилника на БАН за прилагане на ЗРАСРБ и са изпълнени критериите за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“.

Докторантката е приложила 5 броя публикации към дисертационния труд, всички в реферирани и индексирани списания в световните бази данни, от които 3 с квантил Q1 и две с Q2 и общ IF 39,1. Съгласно вътрешноинституционалните изисквания инж. Койчева е първи автор на 3 от общо 5 представени научни публикации. По данни от WoS се откриват 168 забелязани цитати на публикациите, приложени към дисертацията, без автоцитирания. Докторантката е участник в четири национални проекта и в един международен проект по програма Хоризонти. Резултати от изследователската работа в дисертационния труд са представени на четири международни научни форума.

ОЦЕНКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

Актуалност и значимост на научната тематика.

Основната тематика на дисертационния труд е насочена към изследване на екстракти от лечебни растения и природни съединения с противовъзпалителна активност, които да са приложими за модулирането на пътищата на възпаление при кератиноцити и да се включат като ефективен терапевтичен подход за лечение на социално значимо заболяване като псориазис. В

рамките на изследователската работа са приложени съвременни „омикс“ подходи за изследване на екстракти от *in vitro* системи на *Lavandula angustifolia* Mill. (лавандула) и *Harpagophytum procumbens* (Burch.) DC. ex Meisn. (дяволски нокът), които са растителни видове с установена противовъзпалителна активност. Такива подходи са приложени и за изследване на техни биологично активни метаболити в *in vitro* модел на псориазис при човешки кератиноцити и за проучване на молекулярните механизми на тяхното действие. В този аспект тематиката на дисертационния труд е особено актуална, тъй като има траен изследователски и приложен интерес, както за развитие на устойчиви методи за получаване на ценни биологично активни метаболити с растителен произход, така и на подходящо подобрени и конструирани моделни системи за доказване на техните активности.

Литературната осведоменост и теоретична подготвеност на кандидата. Литературният обзор е структуриран в общо пет раздела и включва информация в следните аспекти:

- Направен е подробен преглед на заболяването псориазис, като са описани увреждане на кератиноцитите, роля на интерлевкините в патогенезата на заболяването, молекулни сигнални пътища за изява, анти-ангиогенни механизми при псориазис. Представена е информация и за приложението на някои биологично активни метаболити с растителен произход за лечение на псориазис;
- Включена е информация за *in vitro* и *in vivo* експериментални модели за изследване на псориазис, както и за значението и приложението на различни терапевтични подходи;
- Разгледани са основните етапи и методи, прилагани при метаболомен анализ и профилиране на биологично активни метаболити с растителен произход;
- Представени са биотехнологични подходи за получаване на биологично активни метаболити с растителен произход;
- Включена е конкретна информация за изследвания на фитохимичния състав и биологичните активности на двата растителни вида, лавандула и дяволски нокът, които са обект на изследователската работа в представената дисертация.

Представената информация в литературния обзор е организирана логично и последователно, като включва общ обем от 44 страници и е онагледена с три комплексни фигури. Използваните литературни източници, общо за всички раздели на дисертационния труд, са 268, като преобладават такива от последните 10 години.

Съответствие на избраната методика на изследване с поставената цел и задачи в дисертационния труд

В дисертационния труд е дефинирана конкретна цел, а именно да се изследва фармакологичния потенциал на екстракти от *in vitro* култури на *L. angustifolia* и *H. procumbens*, както и на техни биологично активни вещества (съответно RA, VER и LEU) в *in vitro* модел на псориазис при човешки кератиноцити, както и ефекта от локално приложение на RA в индуциран с IMQ модел на псориазис при мишки.

За реализация на поставената цел са ясно и логично формулирани шест задачи:

1. Получаване и метаболитно профилиране чрез ЯМР на екстракти от *in vitro* системи на *L. angustifolia* и *H. procumbens*.

2. Изолитране на биологично активно съединение от екстракти от *in vitro* системи на *H. procumbens*.

3. Адаптиране на *in vitro* модел на псориатично възпаление чрез комбинирано стимулиране с цитокини на клетъчна линия човешки епидермални кератиноцити (HaCaT).

4. Изследване на противовъзпалителна активност и молекулярен механизъм на действие на екстракти от клетъчни суспензии на *L. angustifolia*, *H. procumbens* и техни индивидуални чисти съединения в *in vitro* модел на псориазис при човешки кератиноцити.

5. Адаптиране на индуциран с IMQ модел на псориазис при мишки.

6. Изследване на антипсориатичния потенциал на розмаринова киселина на организмово ниво при *in vivo* модел на псориазис.

В раздел „Материали и методи“ докторантката детайлно описва избраните и приложени изследователски методики. Те са съвременни, подходящо подбрани и прецизно изпълнени в съответствие с поставените цел и задачи. Основните използвани методи включват култивиране на суспензионни култури и екстракция, ЯМР метаболитно профилиране и хроматографски анализи, използване на клетъчни култури като *in vitro* модел на псориазис и третиране с изследваните екстракти и техните активни съединения, RT-qPCR, имуноблот анализи, индуциран *in vivo* модел на псориазис и оценка за тежест, анализ на пролиферация на миши Т клетки и хистологична оценка на псориатрични кожни лезии. Използвани са адекватни методи за статистически анализи.

Оценка на постигнатите резултати и приноси на дисертационния труд.

За реализация на поставените задачи в дисертационния труд е формулиран обобщен експериментален подход за определяне на механизмите на модулиране на възпаление при псориазис чрез прилагане на растителни екстракти и индивидуални чисти съединения.

Всички поставени изследователски задачи са последователно реализирани. Основните резултати са свързани с:

- установяване на фитохимичния профил на екстракти от клетъчни суспензии на *L. angustifolia* и *H. Procumbens* и количествено определяне на съдържанието на ключови вторични метаболити - розмаринова киселина, вербаскозид и левкосептозид А в изследваните растителни екстракти;

- адаптиране и приложение на *in vitro* модел на псориазис при човешки епидермални кератиноцити и *in vivo* модел на псориазиформен дерматит при мишки;

- доказано е намаляване на псориатичното възпаление в човешките кератиноцити при третиране с биотехнологично произведеният екстракт от *L. angustifolia* и розмаринова киселина.

- установено е подобряване на предизвиканото от псориазис възпаление чрез потискане на сигнални пътища в клетки HaCaT при третиране с Левкосептозид А, изолиран от екстракт на клетъчна суспензия на *H. procumbens*.

- доказан е ефект при локалното приложение на розмаринова киселина за облекчаване на кожните симптоми на индуцирано с имиквимод псориатично възпаление на организмово ниво.

В следствие на получените резултати са формулирани седем конкретни извода. Формулираните приноси показват значимостта на получените научни резултати и безспорната актуалност на дисертационния труд, както в научен, така и в приложен аспект.

АВТОРЕФЕРАТ

Авторефератът напълно съответства на изложеното в дисертационния труд, отразява постигнати резултати и отговаря на изискванията в Правилника за прилагане на закона за развитието на академичния състав в Република България (ППЗРАСРБ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд представлява цялостно, оригинално и задълбочено научно изследване с теоретична и практическа стойност. Постигнатите резултати са убедителни, добре аргументирани и подкрепени с експериментални данни. Трудът отговаря на изискванията за дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“.

На базата на изложеното, считам че представения дисертационен труд напълно съответства на критериите за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ съгласно Закона за развитие на Академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за приложение на ЗРАСРБ и на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Институт по микробиология "Стефан Ангелов" при БАН. С убеденост давам своята положителна оценка и предлагам на уважаемите членове на научното жури да присъдят образователната и научна степен „Доктор“ на Иванка Костадинова Койчева в професионално направление 5.11 Биотехнологии (Технология на биологично активните вещества).

Дата: 16.12.2025 г.

(доц. д-р Диляна Николова)