

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. Петя Асенова Димитрова, Лаборатория по експериментална имунотерапия,
Департамент по имунология, Институт по микробиология “Акад. Стефан Ангелов”

избрана за член на Научното жури със Заповед I-171/28.10.2025 г. от Директора на
Институт по микробиология, БАН и за рецензент от Научното Жури с Протокол
№12/28.10.2025 г.

за защита на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен
'Доктор'

Дисертационен труд с автор: инж. **Иванка Костадинова Койчева**, докторант в Лаборатория
„Метаболомика“, Департамент по Биотехнология, Институт по микробиология

Тема: Антипсориатична активност на растителни ин витро системи от *Lavandula angustifolia* и
Harpagophytum procumbens, и техни биологично-активни метаболити

Научен ръководител: проф. д-р Милен Иванов Георгиев

Направление: по професионално направление 5.11. Биотехнологии
(Технология на биологично-активните вещества)

1. Общо описание на представените материали

Авторът на дисертационния труд **Иванка Костадинова Койчева** е докторант към Лаборатория по метаболомика на Департамент „Биотехнология“, Институт по микробиология, БАН, с научен ръководител проф. Милен Георгиев. Тя е представила дисертационен труд, на хартиен носител и в електронен вариант, и съответните документи, според изискванията на Правилника за развитие на академичния състав на ИМикБ, БАН, а именно: заявление за допускане до защита, копие от завършена магистърска степен, заповед за зачисляване, протоколи от изпити и курсове по специалността, справка за кредитите, справка според минималните изисквания на ЗРАСРБ и допълнителните изисквания на ИМикБ, БАН, протокол и предварителна рецензия от предзащита, дисертационен труд и автореферат на български и английски, списък на публикациите и цитиранията, декларация за оригиналност и автобиография.

2. Актуалност на тематиката

Псориазисът е хронично възпалително автоимунно кожно заболяване, което има силно изразена генетична предразположеност. Честота му е около 2%, но варира в различните региони, като е по-ниска сред азиатските и някои африкански популации и достига до 11% сред кавказките и скандинавските популации. Клиничната симптоматика е свързана с образуване на кожни лезии – нар. псориаатични плаки и с хронично възпаление, засягащо различни тъкани и органи, и предизвикващо и системни автоимунни състояния. Дерматологичните прояви се класифицират в подгрупи, с различна фетопипна проява, като най-честата форма е псориазис вулгарис. В резултат от хроничното възпаление, най-честото съпътстващото заболяване при псориазис е псориаатичен артрит, който се развива при до 40% от пациентите с псориазис. Пациентите с псориазис често имат и хиперлипидемия, хипертония, съпътстваща коронарна артериална болест, диабет тип 2 и увеличен индекс на телесна маса. Няколко големи проучвания са показали че, по-високата честота на диабет и сърдечно-съдови заболявания (вкл. инфаркт) корелират с тежестта на

псориазиса. Особено внимание понастоящем се отделя и на псориазис в детска възраст, поради нарастващата честота и трудности при диагностиката.

Терапията на кожните прояви на псориазис включват основно витамин Д, ретиноиди, кортикостероиди и биологична терапия с антитела, насочени към два ключови цитокина в патогенезата, IL-17 и IL-23. Целта на лечението при псориазис е да се удължат периодите на ремисия, но продължителната им употреба има неблагоприятни странични ефекти. Ето защо все още има нужда от нови терапевтични агенти, които да се прилагат самостоятелно и в комбинация с конвенционалните терапии. В този аспект дисертационен труд на Иванка Койчева е особено актуален. Използването на биологично-активни вещества, изолирани от растения може да се окаже сравнително евтин, но ефективен терапевтичен подход, особено при леките форми на псориазис и особено при случаи, изискващи продължително лечение с кортикостероиди.

2. Целесъобразност на поставените цели и задачи

В дисертацията на Иванка Койчева е поставена 1 цел, а именно да се изследва фармакологичният потенциал на екстракти от ин витро култивирани растения *L. angustifolia* и *H. procumbens*, както и биологично-активни вещества, изолирани от тях - съответно розмаринова коселина (RA), фенилетаноиден гликозид вербаскозид (VER) и структурно подобният на VER левкоскептозид А (LEU)). В дисертацията се използват две моделни системи - ин витро модел, имитиращ възпалителна среда на псориазис при човешки кератиноцити и модел на псориазис, индуциран чрез локално приложение на Имиквимод при мишки.

Много добро впечатление прави, че за реализиране на целта са поставени 6 задачи, които са формулирани ясно и следват логиката при извършване на изследвания за откриване на нови вещества с терапевтичен потенциал – а именно задача за получаване и анализ на съдържанието на метаболити в екстракта, адаптиране на ин витро модел на възпаление при кератиноцити, третиране с екстракти и чисти съединения на кератиноцити, култивирани във възпалителна среда и на мишки с кожно възпаление.

3. Познаване на проблема

Иванка Койчева демонстрира отлично познаване на изследванията на други колективи в областта, като литературният обзор е написан компетентно и стегнато. Обзорът обхваща описание на патологичните механизми при псориазис вкл. промяна във функцията на кератиноцитите при псориазис, ролята на IL-17 и IL-23, основни сигнални пътища свързани с хронично възпаление, експериментални модели на псориазис, съвременни подходи за терапия на псориазис, етнофармакологичен подход при разработване на алтернативни подходи за повлияване на кожните прояви на псориазис. Включени са описание на биотехнологичните подходи за получаване на ценни биологично-активни вторични растителни метаболити и обща информация за растенията, фитохимичен състав и биологична активност. Приложени са 3 фигури, които онагледяват механизмите, свързани с патогенезата на псориазис, терапевтичните подходи и ключовите стъпки при извършването на метаболомен анализ. От обзора личи, че докторантката познава отлично литературата и дори е направен много плавен преход с обобщение на настоящите изследвания и систематизиране на потенциалните проблеми, които не са разрешени в изследванията до момента.

4. Методика на изследването

Иванка Койчева използва разнообразна и съвмерена методология, а именно култивиране и екстракция на клетъчни суспензии от *L. angustifolia* и *H. procumbens*, фитохимичен анализ на екстракти, използване на метаболитно профилиране на база ЯМР спектроскопия, хроматографски

анализ чрез високоефективна течна хроматография, ин силико докинг анализ, клетъчно култивиране на HaCaT клетките в присъствие на комбинация от рекомбинантни цитокини IFN- γ /IL-17A/IL-22, RT-qPCR за панел от гени, свързани с псориазис, имуноблот анализ за идентифициране на свързани с псориазис сигнални молекули - AKT, JAK2, PI3K, STAT1 и p-STAT1 и ин виво модел на псориазис с включени оценка на тежестта на псориазис, хистологична оценка на псориазисните кожни лезии и анализ на пролиферацията на Т клетки, изолирани от слезка на мишки с псориазис.

Използваните методи са много добре описани с включване на контроли и показват, че изпълнението им е било прецизно, както и подсказват че подготовката за тях е била добре планирана и обмислена внимателно за реализиране на поставените задачи. Статистическите методи, са адекватни и гарантират повторяемост на получените данни.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационния труд има структура според изискванията на Правилника за развитие на академичния състав на ИМикБ, БАН, а именно съдържа следните глави:

- Заглавие
- Използвани съкращения
- Увод
- Литературен обзор - 50 страници
- Цели и задачи – 1 страница, с поставени 6 задачи
- Материали и методи – 11 страници
- Резултати и дискусия – 38 страници, 21 фигури и приложение с 3 фигури и данни от изчислени афинитети на свързване между индивидуалните чисти съединения с протеините: AKT; PI3K; pSTAT1 и JAK2.
- Заключение – 1 страница
- Изводи – 1 страница
- Приноси – 1 страница – разделени на приноси с фундаментален и научно-приложен характер
- Литературни източници – с над 150 източника, над 40% от които в периода 2021-2025.

6. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Според мен приносите на дисертацията са:

- Приноси с фундаментално значение
 1. За първи път е установена антипсориазисната активност на екстракт от *L. angustifolia*, и на чисти вещества розмаринова киселина и на левкосептозид А.
 2. За първи път са идентифицирани ключови молекулярни сигнални пътища, засегнати от дедействието на *L. angustifolia*, розмаринова киселина и левкосептозид А в HaCaT клетки.
- Приноси с научно-приложен характер
 1. Оптимизиран е ин витро модел на псориазис, приложим за скрининг на антипсориазисния потенциал на растителни екстракти и природни съединения.
 2. Ин виво моделът на псориазис е подходящ за предклинична оценка за антипсориазисен потенциал на съединения, изолирани от *L. angustifolia*, което може да служи за прилагане в нови лекарствени или козметични формулировки за дерматологично приложение.

3. За първи път е предложен механизъм на действие на *L. angustifolia*, розмаринова киселина и левкосептозид А, който може да се приложи и при други кожни заболявания, свързани с кожно възпаление.

4. За първи път е получено доказателство, че розмариновата киселина може да е активна съставка за локално приложение при псориазис.

Особено приятно впечатление прави това че, резултатите от изследванията имат огромен потенциал за приложение в практиката и подчертават значимостта на дисертационни труд, както и че при доказване на механизмите на действие са използвани съвременни подходи.

7. Публикации

Дисертацията завършва с впечатляващите 5 публикации, като в 3 от тях Иванка Койчева е първи автор. Всички публикации са в Q1 и Q2, като при всички тях, импакт факторът е над 4. Особено впечатление прави участието на докторантката в обзорна статия за розмариновата киселина с импакт фактор 16. В тази аспект, критериите на Института по микробиология за публикационно активност са изпълнени отлично от Иванка Койчева.

8. Въпроси

Въпроси: Може ли розмариновата киселина да се приложи в комбинация с други терпии при кожни заболявания?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд **съдържа научни, научно-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 Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН. Представените дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на Правилник на ИМикБ за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че Иванка Койчева **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, **убедено давам своята положителна оценка** за проведеното изследване, и **предлагам присъждане на образователната и научна степен 'Доктор' направление 5.11. Биотехнологии (Технология на биологично-активните вещества) на Иванка Койчева.**

07/12/2025 г.

Рецензент:

Доцент Петя Димитрова