

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Жения Петкова Йорданова,
СУ „Св. Климент Охридски”, Биологически факултет, Катедра Физиология на растенията,

член на Научното жури, назначено 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)

ОТНОСНО:

Дисертационен труд на тема: „Антипсориазична активност на растителни *in vitro* системи от *Lavandula angustifolia* и *Harpagophytum procumbens* и техни биологично-активни метаболити“

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

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

1. Общо представяне на процедурата

Представените материали за защита на дисертационния труд на инж. Иванка Костадинова Койчева – докторант на самостоятелна подготовка в Лаборатория по метаболомика, Департамент „Биотехнология“ към Института по микробиология „Стефан Ангелов“, БАН са изготвени в пълно съответствие с изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени, както и с Правилника на БАН за прилагане на ЗРАСРБ. Покрити са всички критерии, необходими за присъждане на образователната и научна степен „доктор“.

2. Обща характеристика на дисертационния труд и оценка на постигнатите резултати

Дисертационният труд на инж. Иванка Койчева е посветен на изследване на антипсориазичния потенциал на екстракти, изолирани от растителни *in vitro* култури от *Lavandula angustifolia* и *Harpagophytum procumbens*, както и на индивидуални биологично активни метаболити, изолирани от тях – розмаринова киселина (RA), вербаскозид (VER) и левкосептозид А (LEU) в *in vitro* модел на псориазис при човешки кератиноцити и локално приложение на RA в индуциран с IMQ модел на псориазис при мишки. Работата е разработена в рамките на Лабораторията по метаболомика, Департамент Биотехнология,

ИМикБ - БАН, и е структурирана съгласно добрите международни практики за комплексни биотехнологични и фармакологични изследвания.

Представеният труд е обемист, ясно структуриран и коректно онагледен, като обхваща 138 страници, придружени от 34 фигури, 6 таблици и 268 цитирани литературни източника (голяма част от тях публикувани в периода 2021-2025).

Псориазисът е хронично имунно-медирано заболяване с нарастващо социално и медицинско значение. Разпространението му (2 - 3% от населението), наличието на тежки кожни и системни прояви и ограниченията на съвременните терапевтични подходи обуславят необходимостта от нови, по-безопасни и достъпни лечебни средства. Конвенционалните медикаменти са ефективни, но често предизвикват нежелани ефекти, а биологичните терапии са скъпи и недостъпни за значителна част от пациентите. В този контекст разработването на природни противовъзпалителни агенти и устойчиви биотехнологични платформи за тяхното производство има значима научна и практическа стойност. Растителните *in vitro* култури позволяват стандартизирано производство на метаболити с постоянен качествен профил - предимство, подчертано от авторката както в теоретичната част, така и чрез получените експериментални резултати.

Темата е изключително актуална, интердисциплинарна и с ясна приложна перспектива за разработване на фитотерапевтични продукти.

Дисертационният труд представлява значимо надграждане на съществуващите научни знания в областта на биотехнологичното производство и фармакологичната оценка на противовъзпалителни растителни метаболити, като успешно интегрира биотехнологични, фитохимични, молекулярни и *in vivo* подходи. За разлика от преобладаващите литературни данни, базирани основно на екстракти от естествена растителна суровина, авторката използва клетъчни суспензии от *L. angustifolia* и *H. procumbens* като устойчив и стандартизиран биотехнологичен източник на вторични метаболити с противовъзпалителен потенциал. Извършеното NMR-метаболитно профилиране и валидираните HPLC анализи разкриват наличието и количествената доминантност на ключовите вещества - розмаринова киселина (RA), вербаскозид (VER) и левкосептозид А (LEU), което създава солидна основа за последващите биологични изследвания и представлява важен принос към метаболомните данни за двата растителни вида.

Получените резултати ясно показват, че екстрактът от *L. angustifolia* и неговият основен метаболит розмаринова киселина (RA) са най-силно действащите противовъзпалителни агенти в *in vitro* модела на псориазис. И двата значимо понижават експресията на характерни провъзпалителни цитокини и хемоатрактантни молекули (IL-6, CCL2, CCL20) и потискат активността на ключови сигнални пътища, участващи в патогенезата на псориазиса, включително NF-κB, PI3K/AKT, MAPK и JAK2/STAT1. Особено отличимо е действието на RA, която инхибира JAK2/STAT1 сигнализирането както на транскрипционно, така и на протеиново ниво, като при някои параметри се доближава или дори надвишава ефекта на референтния кортикостероид дексаметазон. В контраст с тези резултати, индивидуалните метаболити на *H. procumbens* проявяват различна степен на активност: LEU демонстрира умерено противовъзпалително действие, докато VER показва ограничен или непоследователен ефект върху изследваните маркери и не достига биологичната значимост на RA или екстракта от *L. angustifolia*. Това подчертава, че антипсориазичният потенциал е специфичен за определени молекули, а не универсална характеристика на всички изолирани съединения. Тези данни осигуряват ново разбиране за молекулярните механизми на действие на растителните фенолни съединения и разширяват познанията за тяхната роля в регулирането на възпалителните процеси в кератиноцити.

Изключително ценен е приносът на дисертацията в *in vivo* моделната система, при който в IMQ-индуциран модел на псориазиформен дерматит при мишки е демонстриран отчетлив терапевтичен ефект на локално приложена кремova формулация (емулсия), съдържаща RA. Авторката наблюдава значимо намаляване на клиничните маркери на заболяването (PASI индекс), редукция на еритема, десквамация и удебеляване на кожата, както и нормализиране на увеличените лимфни органи, които служат като индикатори за системно възпаление. Хистологичната оценка потвърждава тези резултати чрез видимо намаляване на акантоза, паракератоза и възпалителна инфилтрация. Разработването и стабилизирането на O/W емулсия, съдържаща различни концентрации на RA и изпитана по стандарт БДС, представлява допълнителен научно-приложен принос с реална перспектива за бъдещо внедряване в дерматологични продукти.

В своята цялост трудът предоставя последователно и аргументирано доказателство, че биотехнологично получените растителни екстракти и техните активни метаболити притежават значим антипсориазитичен потенциал, както и ясно дефинирани молекулярни механизми на действие. Комбинацията от *in vitro* и *in vivo* данни, съчетана с разработването на приложима формулация, подчертава както научната стойност, така и практическата насоченост на изследването.

3. Приноси на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа ясно дефинирани научни и научно-приложни приноси, базирани на последователен биотехнологичен, молекулярен и *in vivo* подход.

Научни приноси

- Доказан е антипсориазитичният потенциал на биотехнологично получени екстракти от *L. angustifolia* и *H. procumbens* в модел със стимулирани човешки кератиноцити.
- Разкрити са механизми на действие, включително модулация на NF-κB, PI3K/AKT, MAPK и особено JAK2/STAT1, като розмариновата киселина показва най-силна активност.
- Установени са разлики в ефективността на отделните метаболити, като RA превъзхожда LEU и VER, което има значение за прецизиране на бъдещи терапевтични разработки.
- Показано е, че RA и екстрактът от *L. angustifolia* в някои параметри се доближават или надминават ефекта на дексаметазон - важен резултат за оценка на фармакологичния им потенциал.

Научно-приложни приноси

- Разработена е стабилна O/W емулсия с RA, демонстрирала терапевтична ефективност в IMQ-индуциран *in vivo* модел на псориазиформен дерматит.
- Създадена е биотехнологична платформа за производство на стандартизирани екстракти с постоянен химичен профил (NMR, HPLC).

Методични приноси

- Изграден е комплексен модел за оценка на противовъзпалителни агенти, съчетаващ метаболитно профилиране, анализ на генна и протеинова експресия и *in vivo* валидиране.
- Оптимизирана е *in vitro* система за индуциране на псориазиформен фенотип в HaCaT клетки.

4. Публикации във връзка с дисертационния труд

По темата на дисертационния труд докторантката е публикувала 5 научни статии в реферирани и индексирани списания, от които три са в списания с квантил Q1 и две с квантил Q2, с общ импакт фактор 39,1. Инж. Койчева е първи автор в три от тях, което

свидетелства за водещата ѝ роля при планирането, изпълнението и интерпретацията на изследванията. Публикациите отразяват основните блокове от дисертационния труд и представят резултатите в логична последователност и с добра вътрешна консистентност. Значимостта и видимостта на тези разработки се потвърждава и от общия брой 168 цитирания в Web of Science (без автоцитирания), което е висок показател за международен интерес към темата и приноса на авторката.

Публикационната активност по дисертационния труд не само изпълнява, но и съществено надхвърля минималните изисквания за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ и е напълно адекватна на нивото на проведените изследвания и на научната област.

5. Автореферат

Авторефератът е оформен според изискванията и отразява вярно основните резултати, представени в дисертацията.

6. Критични забележки и препоръки

Нямам съществени критични забележки към представения за рецензиране дисертационен труд, освен забелязаните на някои места технически грешки.

7. Въпроси към докторанта

Какви според вас са причините розмариновата киселина да проявява по-силна противовъзпалителна активност в сравнение с левкосептозид А и вербаскозид? С кои особености в химичната структура или клетъчния механизъм на действие бихте обяснили тези различия?

Заклучение

Дисертационният труд на инж. Иванка Койчева е посветен на актуална и научно значима тема. Трудът напълно изпълнява изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН. Авторката демонстрира висока научна подготовка и умело прилага съвременни биотехнологични, фитохимични, молекулярни и *in vivo* методи. Получените резултати са оригинални, убедително аргументирани и разкриват както молекулярните механизми на действие на изследваните метаболити, така и потенциала им за бъдещо приложение в дерматологични продукти. Оценявам дисертационния труд като съдържателен, добре изпълнен и с ясно дефинирани научни и научно-приложни приноси.

Съобразно гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка и препоръчвам на уважаемото научно жури да оценят по достойнство представената работа, като гласуват положително за присъждане на образователната и научна степен “Доктор”, направление 5.11. Биотехнологии (Технология на биологично-активните вещества) на Иванка Койчева.

18.12.2025 г.
гр. София

Изготвил становището:
(доц. д-р Жения Йорданова)