

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Светлана Фоткова Георгиева, дф,

Декан на Факултет по фармация, член на Катедра „Фармацевтична химия“, Факултет по фармация при Медицински университет „проф. д-р Параскев Стоянов Варна

Външен член на научно жури за Медицински Университет-Пловдив (съгласно Заповед №Р-2121/23.12.2024 на Зам. Ректора по НИД на Медицински Университет -Пловдив) на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“, професионално направление 7.3. Фармация, докторска програма „Фармацевтична химия“

Автор: маг.-фарм. Велислава Тодорова

Форма на докторантурата: редовна подготовка

Катедра: „Фармакогнозия и фармацевтична химия“

Тема: „Фармакоаналитичен контрол на субстанции с адаптогенни свойства от *Rhaponticum carthamoides* Willd“

Научен ръководител: доц. Калин Валентинов Иванов, дф – Медицински университет - Пловдив

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с чл.70 (1) от I.Раздел. Придобиване на образователна и науча степен „ДОКТОР“ и научна степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“ в МУ-Пловдив; Правилник на МУ-Пловдив от 28.01.2021 г. и включва следните документи:

- Заявление до Ректора на МУ-Пловдив за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд
- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- нотариално заверено копие от диплома за висше образование
- заповеди за записване в докторантура, прекъсване на обучението (поради майчинство) и за продължаване на обучението; за отчисляване с право на защита
- заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан изпит или докторантски минимум по специалността
- протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури
- дисертационен труд

- автореферат
- списък на научните публикации по темата на дисертацията
- копия на научните публикации
- списък на участията в научни форуми
- списък на забелязани цитирания
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи
- други документи, свързани с хода на процедурата

Докторантът е приложил 3 публикации с общ импакт фактор 14,306.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Маг.-фарм. Велислава Димитрова Тодорова – завършва ОКС, магистър“ специалност Фармация в Медицински университет – Пловдив през 2020 г. От 2020 г. до настоящия момент работи като асистент по фармацевтична химия и фармацевтичен анализ в Катедра „Фармакогнозия и фармацевтична химия“ на Фармацевтичен факултет при Медицински университет – Пловдив. От 2021 г. е редовен докторант към същата катедра. През май 2024 г. придобива специалност „Анализ на лекарствените продукти“. Докторанта е носител на награда „Питагор“ за млад учен в областта на науките за живота и медицината – 2024 г.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Адаптогените представляват предмет на значителен интерес в съвременната научна общност поради техните способности да нормализират физиологичните процеси в организма и да го укрепват при условия на стрес. *Rhaponticum carthamoides* (левзея) е един от водещите източници на активни съединения с ясно изразено адаптогенно действие. Счита се, че адаптогенните ефекти на левзеята са свързани с наличието на екдистероиди (екдистерон, туркестерон, понастерон и други) – група природни съединения с разнообразен и многопластов биологичен ефект. Екдистероидите демонстрират редица фармакологични свойства, включително стимулиране на протеиновия синтез, защитни ефекти, повишаване на физическата издръжливост и други. Въпреки напредъка в синтезата на нови молекули, интересът към растителните екдистероиди остава на високо ниво, тъй като те се отличават с висок терапевтичен потенциал.

Екдистероидите са характеризирани със значителен структурен полиморфизъм. Структурните различия в броя на въглеродните атоми в страничната верига и разнообразните заместители на определени позиции водят до формирането на съединения с различна полярност, което изисква използването на разнообразни аналитични методи за тяхното изолиране и идентификация.

Въпреки наличието на съществуващи техники за анализ на екдистероиди, все още се налага разработването на нови, усъвършенствани аналитични подходи, които да осигуряват по-висока чувствителност, бързина и надеждност. Сред най-широко използваните техники за анализ на екдистероидите се отличават хроматографските методи: тънкослойна хроматография (TLC), високоефективна течна хроматография (HPLC), газова хроматография (GC) и свръхкритична флуидна хроматография (SFC), както и ядрено-магнитен резонанс. Допълнително се използват и биологични методи, като радиоимунологичен анализ. Настоящите методи често изискват сложна подготовка на пробите или дълго време за анализ, което ги прави неподходящи за рутинна употреба. Разработването на по-прости и екологични методи значително ще улесни качествено и количествено определяне на екдистероидите в растителни екстракти.

Актуалността на темата се обуславя от необходимостта от разработване, оптимизиране и валидиране на нови аналитични подходи за контрол и анализ на съединения с адаптогенни свойства, извлечени от *Rhaponticum carthamoides*, както и за оценката на тяхната потенциална биологична активност. Резултатите от проведените изследвания полагат основите на бъдещи изследвания върху молекулярните механизми на действие на адаптогените от *R. carthamoides* и тяхното потенциално приложение като средства за подобряване на качеството на живот, което подчертава съвременната значимост и актуалност на дисертационния труд на докторант Велислава Димитрова Тодорова.

4. Познаване на проблема

Литературният обзор е написан на отличен научен стил. Маг.-фарм. Тодорова демонстрира отлично познаване на научната информация по проблема. Представени са теоретични и практични знания и умения за работа с HPTLC, HPLC-UV, LC-PDA-MS методите за фармацевтичен анализ, както и основни биохимични модели за оценка на биологичната активност на адаптогените от *R. carthamoides*.

5. Методика на изследването

Избраните методики на изследване позволяват постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационния труд е оформен в 178 страници и съдържа следните глави: Съдържание – 3 стр., Използвани съкращения – 2 стр., Въведение – 2 стр., Литературен обзор – 49 стр., Цел и задачи – 1 стр., Материали и методи – 16 стр., Резултати и обсъждане – 58 стр.,

Заклучение – 2 стр.; Изводи – 1 стр., Приноси – 1 стр., Списък на публикации свързани с дисертационния труд – 2 стр., Използвана литература – 38 стр.

Данните са онагледени с 24 таблици и 39 фигури. Цитирани са 387 литературни източника, 170 от които са през последните 10 години, а 114 през последните 5 години. Цитирани са и web сайтове на EMA и WADA с актуална информация. Техническото оформление на дисертацията отговаря на всички изисквания.

В резултат на обзора логично е изведена ясна цел - да се разработят, оптимизират и валидират нови аналитични подходи за контрол на субстанции с адаптогенни свойства, извлечени от *Rhaponticum carthamoides*, както и да се оцени потенциалната им биологична активност.

Поставени са седем задачи, които съответстват на целта и са научно обосновани. Те са изпълнени поетапно по време на разработването на дисертационния труд. В изпълнение на задачите на дисертационния труд са изследвани въздействията на екстракт от *R. carthamoides*, 20-Хидроксиекдизон, Туркестерон и Понастерон А върху адипогенезата при *in vitro* модел на човешки адипоцити и процесите на стареене при *C. elegans*. Установено е, че екстракти от *R. carthamoides* и 20-Хидроксиекдизон намаляват адипогенезата и стимулират липолизата, ТС повлиява само адипогенезата, а Понастерон А няма такива ефекти. В допълнение, екстракт от *R. carthamoides* повлиява липидния метаболизъм при глюкозно хранени *C. elegans*. Установено е, че екстрактът от *R. carthamoides* удължава продължителността на живота и забавя физиологичното стареене при *C. elegans*, също така повишава устойчивостта към топлинен стрес и преживяемостта при оксидативен стрес. За разлика от това, 20-Хидроксиекдизон повишава преживяемостта при *C. elegans*, изложени на оксидативен стрес, и подобрява устойчивостта към топлинен стрес.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Напълно приемам посочените от докторантката приноси. **Оригинални приноси** са проведеното хистохимично локализиране на секреторни канали и липидни натрупвания в корени и коренище от *R. Carthamoides*; извличането и охарактеризирането на етерично масло от *R. Carthamoides* култивирано в България и определянето на количественото съдържание на 20-Хидроксиекдизон, Туркестерон и Понастерон А в *R. carthamoides*, култивирано в България.

Методологичните приноси са свързани със създаването на бързи и чувствителни HPTLC, HPLC-UV, LC-PDA-MS методи за фармацевтичен анализ в на 20-Хидроксиекдизон, Туркестерон и Понастерон А в растителни екстракти.

В научно-приложен аспект са два от формулираните приноси, а именно: установена е антиадипогенна активност на екстракт от *R. carthamoides* и 20-Хидроксиекдизон при SGBS клетки; установено е положително влияние на *R. carthamoides* върху стареенето и продължителността на живота при *C. elegans*.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

По темата на дисертационния труд маг.-фарм. Велислава Тодорова е приложила 3 статии с IF, с общ брой цитирания 58 без автоцитатите. Докторантът е първи автор на всички представени публикации. Има реализирани 4 участия в международни конференции и едно участие в научни проекти като водещ изследовател.

Научната дейност на маг.-фарм. Велислава Тодорова надвишава заложените минимални наукометрични показатели за ОНС „Доктор” според изискванията на действащия в момента ЗРАСРБ и Правилника на МУ-Пловдив.

9. Лично участие на докторанта(ката)

От текста на дисертационния труд, автореферата и представените публикации е видно личното участие на маг.-фарм. Велислава Тодорова.

10. Автореферат

Авторефератът отразява същността на дисертационния труд и отговаря на изискванията. Авторефератът е оформен в 53 страници и съдържа следните глави: Съдържание – 1 стр., Използвани съкращения – 1 стр., Въведение – 1 стр., Цел и задачи – 1 стр., Материали и методи – 7 стр., Резултати и обсъждане – 35 стр., Заключение – 1 стр.; Изводи – 1 стр., Приноси – 1 стр., Списък на публикации свързани с дисертационния труд – 1 стр. Данните са онагледени с 11 таблици и 19 фигури.

11. Критични забележки и препоръки

Нямам критични забележки нито препоръки към проведеното изследване и представените материали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Считам, че представеният дисертационен труд на маг.-фарм. Велислава Димитрова Тодорова е актуален, проведен е с най-съвременни аналитични методи на изследване и има оригинални, методологични и научно-приложни приноси в съвременната фармацевтична наука и практика. Структурата, съдържанието и обемът отговарят на всички нормативни изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Пловдив. Представените мате-

риали и резултатите напълно съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ - Пловдив за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантката маг.-фарм. Велислава Димитрова Тодорова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Фармацевтична химия“, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен “доктор” на маг.-фарм. Велислава Димитрова Тодорова в докторска програма по „Фармацевтична химия“.

Заличено на основание
Чл.5 §1, б.“В” Регламент (ЕС)2016/679

06.01. 2025 г.

Рецензент:
(проф. Светлана Георгиева, дф)