



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**  
**ФАРМАЦЕВТИЧЕН ФАКУЛТЕТ**  
КАТЕДРА ПО ФАРМАКОЛОГИЯ, ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

## РЕЦЕНЗИЯ

върху дисертационен труд за получаване на образователната и научна степен „доктор“ по докторска програма в област на висше образование: 7. „Здравеопазване и спорт“  
Професионално направление 7.3. „Фармация“, Докторска програма „Фармакология (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия)“

**Автор на дисертационния труд:** маг. фарм. Кристина Юлианова Ставракева, редовен докторант към Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ на Фармацевтичен Факултет, Медицински Университет-Пловдив, с научни ръководители доц. Елисавета Апостолова, дм и проф. д-р Анелия Биволарска, дб

**Тема на дисертационния труд:** „Проучване на биологични ефекти на метанолов екстракт от *Micromeria frivaldszkyana* (Degen) Velen. (*Lamiaceae*)“

**Рецензент:** проф. Вирджиния Йорданова Цанкова, дф, ERT, Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология“ на Фармацевтичен факултет при МУ-София; определен за член на научното жури със заповед P-946/25.02.2025 г. на Ректора на МУ-Пловдив.

Рецензията е изготвена според изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за приложението му в МУ-Пловдив.

### Кратко автобиографично представяне

Кристина Юлианова Ставракева провежда обучението си в магистърския курс по „Фармация“ във Фармацевтичен факултет на Медицински Университет-Пловдив, където през 2022 г. се дипломира като магистър - фармацевт. От 2019 до 2024 г. работи като стажант и по-късно като магистър – фармацевт в аптеки от открит тип, което ѝ позволява натрупване на практически опит в процесите по отпускане на лекарствени продукти по

лекарско и без лекарско предписание, на медицински изделия, добавки към храненето и козметични средства.

От декември 2023 година е редовен докторант в катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия» на Фармацевтичен факултет към Медицински Университет – Пловдив, а от януари 2025 г. е асистент в същата катедра. В този период, асистент К. Ставракева участва активно в учебно-преподавателската и научно-изследователската дейност на катедрата, в която води практически занятия със студенти, провеждане на колоквиуми, участие в изпитни сесии и др.

Маг. фарм. Кристина Ставракева е отчислена с право на защита, на основание на единодушно взето положително решение на Катедрен съвет (протокол № 10/04.10.2024 г.) и на Заповед № Р-899/31.10.2024 година на зам.-ректор по НИД на МУ-Пловдив.

### **Актуалност на проблема**

Разработването на нови растителни лекарствени продукти и хранителни добавки е във фокуса на повишен научен и практически интерес, особено в последните години. Представеният дисертационен труд е насочен към проучване на химичния състав на метанолов екстракт от надземните части на *Micromeria frivaldszkyana* (*Lamiaceae*) и предоставя нови данни, относно биологичните ефекти на получения екстракт. *Micromeria frivaldszkyana* представлява особен научен интерес поради факта, че е ендемично за България растение. По тази причина, информацията относно фитохимичния му състав и биологичната му активност са ограничени. В литературата са налични оскъдни данни за фитохимични изследвания върху метаболитите на растението и за потенциални антиоксидантни и антимикробни свойства. Значимостта на проблема и липсата на достатъчно научни изследвания определят избраната тема като актуална и перспективна.

Дисертационният труд е написан на 132 машинописни страници. Той отговаря на традиционно възприетата у нас структура и съдържа следните раздели: въведение, литературен обзор, цели и задачи на дисертационната работа, резултати и обсъждане, експериментална част, изводи и приноси. Трудът е онагледен с 45 фигури и схеми и 12 таблици. Списъкът с цитираната литература включва 257 заглавия, като по-голямата част е публикувана в последните години. Структурата и оформлението на дисертационния труд съответства на процедурните изисквания, а техническото изпълнение е на добро ниво.

## **Степен на познаване на състоянието на проблема и интерпретация на литературния обзор**

Литературният обзор е тематично разделен на 7 раздела: обща характеристика и фитохимичен състав на *Micromeria frivaldszkyana*, методи за оценка на антиоксидантна активност, вкл. антиоксидантни ензими и биомаркери за оксидативен стрес, болка и методи за изследване на аналгетичен ефект, възпаление и експериментални модели на възпаление, влиянието на оксидативния стрес и възпалението върху когнитивните функции, модели за експериментално индуциране на хепатотоксичност и оценка на хепатопротективни свойства. Разгледани са основните тематични въпроси, които имат отношение към целта и обектите на изследване. Специално внимание е отделено на експерименталните методи и модели за фармакологично проучване на нови биологично активни вещества.

Литературният обзор обобщава прегледа и оценката на достатъчен по обем литературни източници, като голямата част от тях са от последните няколко години. Това подкрепя актуалността на избраната тема и показва познаване на специализираната литература от докторантката. Представянето, систематизирането и обобщаването на информацията показва умението на докторантката за ползване на литературни източници за мотивиране на темата на изследването.

## **Цел, задачи, хипотези и методи на изследване**

Научната хипотеза е формулирана логично на основата на данните, дискутирани в литературния обзор. **Целта и задачите** са формулирани ясно, представяйки етапите на изследването и посочвайки конкретни подходи и методи за разрешаването им.

**Материалите и методите** са представени в детайли, като са цитирани съответните литературни източници. Тяхното разнообразие говори за много добра методична подготовка на докторантката и е гаранция за успешно изпълнение на поставените задачи в дисертационния труд. Прави впечатление богатия спектър от експериментални методи и модели. Използвани са методи за екстракция и идентификация на съединенията, както и за анализ на получените данни. *Ин vivo* моделите на индуцирани патологични състояния включват определяне на аналгетична активност, чрез тестовете с термичен стимул “гореща плоча” и с механичен стимул „Аналгезиметър“. Противовъзпалителното действие на веществата са изследвани при модел на възпаление на задна лапа на гризачи. Особено подробно са изследвани ефектите на биологично активните вещества върху

когнитивните функции, чрез батерия от тестове, включващи изследване на локомоторната активност и опознавателен рефлекс, метод за активно обучение, изследване на пространствена работна памет, изследване на поведение на тревожност, тест за разпознавателна памет и др. Хепатопротективното действие на активните вещества е проследено *in vivo* в модели на парацетамол-индуцирана и на t-BHP - индуцирана хепатотоксичност, чрез определяне на маркери за оценка на чернодробната функция, на оксидативния стрес и антиоксидантна защита и на нива на провъзпалителни цитокини в чернодробен хомогенат. Статистическият анализ е проведен чрез подходящи за направените експерименти статистически методи, което позволява адекватна интерпретация на резултатите.

Използваните експериментални методи са добре подбрани, което позволява провеждането на научни изследвания, съобразно поставените цел и задачи. Описаните експериментални протоколи показват, че докторантката е усвоила многоетапни методологични процедури, което е добра предпоставка за получаване на достоверни научни резултати.

### **Онагледеност и представяне на получените резултати**

Експерименталните данни са представени ясно и конкретно, което показва, че докторантката е придобила умения за представяне и интерпретиране на получените резултати. Резултатите са оформени в два основни раздела – фитохимично охарактеризиране и изследване на фармакологичните и токсикологични ефекти на биологично активните вещества.

Чрез UPLC-MS-MS анализ на проби от метанолов екстракт от *M. frivaldszkyana* са открити 192 съединения, като 123 от тях са идентифицирани. Сред вторичните метаболити с най-високи концентрации са идентифицирани флавоноиди, предимно флавоноидни гликозиди, а розмариновата киселина е сред най-значимите открити вещества. Чрез използване на GC-MS анализ са идентифицирани 83 съединения, класифицирани като аминокиселини, органични киселини, захари и захарни алкохоли. Чрез методите на липидомично изследване на неполярната фракция са установени общо 163 липидни съединения, разпределени в 10 класа.

Фармакологично и токсикологично изпитване е интегрален елемент от дисертационния труд, и поставя като основен научен проблем проучване на ефектите на метаноловия екстракт от *M. frivaldszkyana*. На база на определените стойности на LD50 е установено, че екстрактът има добър профил на безопасност и не предизвиква токсични ефекти при

плъхове в дози до 5000 mg/kg телесна маса (р.о). Извършени са фармакологични проучвания, чрез използване на разнообразни *in vivo* модели. Анализирайки получените резултати, докторантката прави заключението, че екстрактът от растението не показва аналгетично действие при тестове с механичен и термичен болков стимул. За разлика от това, метаноловият екстракт от *M. frivaldszkyana* показва добър противовъзпалителен ефект при модел на остро ексудативно възпаление, предизвикано от карагенин. Анализът на ефектите на екстракта върху пространствената работна и епизодична памет при нативни плъхове показва, че на основание на установения фитохимичен състав може да се очаква ефект при модели на увредена памет. Приносен характер на дисертационния труд имат и установените антиоксидантни ефекти при експериментални модели на хепатотоксичност. Доказано е, че метаноловия екстракт от *M. frivaldszkyana* повлиява оксидативния стрес, предимно по механизмите на потискане продукцията на свободни радикали, а не чрез повишаване активността на антиоксидантните ензими. На база на получените резултати може да се предполага един добър протективен ефект на екстракта от *M. frivaldszkyana* при оксидативни свободно-радикалови увреждания на черния дроб.

Резултатите са представени систематизирано и в логичен порядък. Те са изчерпателно онагледени с 12 таблици и 22 фигури, които са достатъчно ясни и информативни. Получените оригинални резултати са с приносен характер и са личен труд на докторантката маг. фарм. Кристина Ставракева. След всеки раздел, докторантката дискутира и обобщава получените резултати и коректно ги сравнява с литературните данни.

**Изводите** от разработката на дисертационния труд са изложени ясно отразяват постигнатото при изпълнението на поставените цел и задачи.

### **Приноси на дисертационния труд**

В последните години се наблюдава възходяща тенденция към разработването и употребата на растителните лекарствени продукти и хранителни добавки, но по литературни данни само малка част от висшите растения са добре проучени и използвани като източник на биологично активни вещества. Дисертационният труд на маг. фарм. Кристина Ставракева третира една научна област към която има непрекъснат интерес, а именно – изследването на нови растителни видове с цел разкриване на техния терапевтичен потенциал. С оглед разрешаване на задачите, формулирани в

дисертационния труд е проведен цялостен анализ на метанолов екстракт от *M. frivaldszkyana* и са идентифицирани основните класове биологично-активни вещества. Между тях, като първични метаболити в най-голямо количество са установени захароза, глюкоза, маноза, фруктоза, полифеноли и захарни алкохоли, както и триацилглицеролите от липидната група. Преобладаваща част сред вторичните метаболити са флавоноиди и полифеноли. Екстрактът е богат на линарин, хлорогенова и розмаринова киселина, рутин, еупаторин, кемпферол-3-О-рутинозид и апигенин. Фармако-токсикологичният анализ *in vivo* показва добър профил на безопасност и липса на токсични ефекти. Високото съдържание на фенолни съединения (хлорогенова и розмаринова киселина, рутин, еупаторин, кемпферол-3-О-рутинозид и апигенин) е вероятно в основата на наблюдаваната противовъзпалителна активност на екстракта, а антиоксидантната активност на флавоноидите в екстракта определя добрите хепатопротективни свойства, доказани в модели на оксидативно увреждане в черен дроб.

Научните приноси на дисертационния труд са представени, като приноси с научно-теоретично и такива с научно-приложено значение. Приемам приносите на дисертацията като обосновани и правилно отразени. Те допълват и обогатяват научната област на разработения дисертационен труд.

### **Критични бележки и въпроси**

При запознаването ми с дисертационния труд, поставих уточняващи въпроси относно методологията на изследванията. Бележките са коректно отразени в представения дисертационен труд.

### **Публикации, свързани с дисертационния труд**

Докторантката представя 3 публикации, свързани с дисертационния труд: една в списание с импакт фактор (International Journal of Molecular Sciences, IF 2022 - 5.6, Q1). В три от публикациите докторантката е първи автор. Публикациите са достатъчни по обем, отразяват в пълнота дисертационната разработка и отговарят по съдържание на справка на научните приноси на докторантката. Представена е информация за участие в 1 международна и 2 национални конференции и конгреси.

Наукометричните данни напълно покриват критериите за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“.

**Авторефератът** към дисертационния труд е изготвен съгласно изискванията. Той е достатъчно изчерпателен и представя в резюме основните резултати, изводи и приноси, получени в хода на научната разработка. На тази основа считам, че авторефератът отразява добре структурата на дисертационния труд и съответства на съдържанието му.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд на тема „Проучване на биологични ефекти на метанолов екстракт от *Micromeria frivaldszkyana* (Degen) Velen. (*Lamiaceae*)” на докторантката маг. фарм. Кристина Юлианова Ставракева представлява научно изследване върху анализа на фитохимичния състав на метанолов екстракт от надземните части на *Micromeria frivaldszkyana* (*Lamiaceae*) и предоставя нови данни, относно фармако-токсикологичните свойства на получения екстракт при различни патологични модели. Проучването е проведено на добро експериментално ниво, резултатите от което са обсъдени критично и задълбочено. Приемам научните приноси и считам, че те съответстват на професионалното направление на разработваната тема.

Въз основа на направения анализ на представения за рецензиране дисертационен труд считам, че той отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника на Медицински Университет - Пловдив за неговото приложение, което ми дава основание да дам своята **ПОЛОЖИТЕЛНА** оценка.

**Убедено препоръчвам на научното жури да гласува положително и да присъди на маг. фарм. Кристина Юлианова Ставракева образователната и научна степен „ДОКТОР” по докторска програма в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“; Професионално направление 7.3. „Фармация“; Докторска програма „Фармакология (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия)”.**

**17. 03. 2025 г.**

**Гр. София**

**РЕЦЕНЗЕНТ:**

**/проф. Вирджиния Йорданова Цанкова, дф, ERT/**