

## **РЕЦЕНЗИЯ** **на дисертационен труд**

на тема „Изследване на екстракти от български растения за приложение в медицината“

докторант: Ралица Крумчева Велева

за придобиване на образователна и научната степен "Доктор" в професионално направление 4.3. Биологически науки (Клетъчна биология).

**Научен ръководител:** доц. д-р Таня Топузова-Христова

**Научен консултант:** проф. д-р Галя Станева

**Рецензент:** проф. Албена Момчилова, дбн, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство, определена за член на Научното жури със заповед на Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“ № РД38-374/11.07.2022 год.

Представената от кандидата документация отговаря на изискванията, посочени в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Софийски университет „Св. Климент Охридски“.

### **Кратки биографични данни за кандидата**

Ралица Велева е завършила висшето си образование в Биологически факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски“, където получава бакалавърска степен през 2011 год. със специалност Биотехнологии. През 2014 год. завършва магистратура по Клетъчна биология и патология и получава магистърска степен. През периода 2006 -2009г е работила като операционна медицинска сестра в Първа МБАЛ – София „Св. Йоан Кръстител“. През 2017 год. е зачислена в редовна докторантура към катедра Цитология, хистология и ембриология към Биологически факултет на СУ. От март 2020 е назначена като асистент към същата катедра, която по-късно е преименувана на „Клетъчна биология и биология на развитието“, където води практически занятия към курсовете по Хистология, Ембриология и Животински клетъчни култури и хибридомни технологии.

### **Актуалност на дисертационната тема**

Едно перспективно и широко разработвано направление в съвременната биомедицинска наука е прилагането на биологично активни вещества от естествен

произход като индивидуални монотерапевтици, както и като компоненти от комплексни терапевтични схеми. В това отношение медицинските растения, чиито биологично-активни свойства са известни и се прилагат в народната медицина са ценен източник на широка гама субстанции, които намират своето приложение и във фармакологичната наука и практика. Важен аспект при оценката на приложимостта на биологично-активните вещества е използването на възможностите на съвременната наука при изясняването на молекулярните механизми на съответното действие, с оглед получаване на оптимален терапевтичен ефект и минимизиране на страничните ефекти по отношение на здравите клетки на ниво организъм.

Всичко споменато дотук ми дава основание да определя разработвания в дисертацията научен проблем като актуален както от фундаментална, така и от практическа гледна точка.

### **Обща характеристика на дисертационния труд**

Представената работа е организирана по общоприетата схема за дисертационен труд, като е спазен добър баланс между отделните раздели. Трудът е написан на 172 стр. и е структуриран както следва: Увод - 1 стр., Литературен обзор – 44 стр., Цел и задачи - 1 стр., Материали и методи - 18 стр., Резултати и дискусия - 64 стр., Изводи и приноси - 3 стр., Публикации, свързани с темата на дисертацията – 1 стр, Участия в научни форуми – 2 стр. и Използвана литература - 31 стр. Онагледена е с 5 таблици и 42 фигури. Литературната справка включва 356 източника, публикувани в реномирани медицински и биологични журналы. Дисертационният труд е написан на добър български език, като липсват обичайно допусканите правописни грешки. Използвана е адекватна професионална терминология, но текстът не е натоварен с чуждици, чете се приятно и оставя отлично впечатление за степента на подготовка на докторанта по разработваната тематика.

Авторефератът отразява адекватно материала, представен в дисертационния труд. В него са представени основните и съществени резултати от разработката.

### **Познаване на разработваната тематика**

Литературният обзор обхваща три раздела, последвателно въвеждащи в характеристиките и видовете на биологично-активните вещества, както и в състава, свойствата и функциите на биологичните мембрани. Представената информация от наличната литература е фокусирана добре върху проблематиката на изследването. Подробно са описани използваните биологични видове растения, известните фармакологични ефекти на екстрактите и свойствата и характеристиките на полифенолите.

Като цяло, в обзора личи аналитичен подход и много добро познаване на проблема и на съответната литература. Добре написаният текст е доказателство за това, че докторантът е навлязъл достатъчно дълбоко в разработваната проблематика.

## Цели и задачи на дисертационния труд

Представеният труд е насочен към анализ на биологичната активност на екстракти от растения от род *Inula* и *Lamium* по отношение на селективна цитотоксичност към ракови клетки. Целта е да бъдат изследвани промените в мембранната структурна организация и клетъчната морфология, като бъдат определени тези от тях, които имат най-голям потенциал за приложение в терапевтичната практика и биха представлявали интерес и за фармакологичната наука. За постигане на целта са определени 5 конкретни научно-изследователски задачи, чието изпълнение води до реализиране на формулираните цели.

## Използвани методи

Разделът материали и методи включва широк диапазон от научно-експериментални техники и подходи, в т.ч. изследване за цитотоксичност и клетъчна морфология, изследване на актиновия цитоскелет, мембранно моделиране, флуоресцентни методи за анализ на структурната организация на липозоми и клетъчни мембрани и др. Използваните методи са напълно адекватни на поставените задачи и са реализирани на високо научно ниво.

## Резултати и дискусия

Много добро впечатление прави началото на раздел „Резултати и дискусия“ в което се уточнява връзката между предишни изследвания на колектива, които са свързани с разработките по настоящата дисертация. Считаю, че е добра практика да бъде показано отношението на настоящите изследвания към цялостната тематика на Катедрата. Резултатите са представени последователно, логично следвайки хронологично формулираните задачи. Особено значение в това отношение имат предишните изследвания показващи различна ответна реакция на ракови и неракови клетки, които имат пряка корелация с изследванията, представени в дисертационния труд.

В този раздел подробно са описани резултатите, свързани с анализа на биологичната активност на различни видове екстракти от растения от род *Инула*. При тези изследвания е установено, че хлороформния екстракт от *Lamium album* е показал най-висока селективност към раковите клетки. Систематизирани са ефектите на екстрактите от различни представители на род *Инула* по отношение на тяхната селективност към ракови клетки. Специално внимание е обърнато на ефекта на екстрактите върху моделни мембранни системи, нативни клетъчни мембрани и актиновия цитоскелет. Изследвани са промените в структурната организация на мембраните на MDCK и A549 клетки, които са белязани с Лаурдан и di-4-ANEPPDHQ, в резултат на третиране с конкретните екстракти.

Получените резултати са интересни с оглед изясняване механизмите на действие на използваните екстракти особено на ниво мембрана, която представлява първата мишена на действието на всички екзогенни молекули с определена биологична активност.

Интерес в биологичен и фармакологичен аспект представляват изследванията свързани с анализ на антиоксидантния капацитет на фенолните киселини и флавоноидните гликозиди от *L. oculus-christi*, както и влиянието на тези ефектори върху степента на подреденост на липидния бислой в моделни мембрани. Установено е, че двата полифенолни екстракта проявяват уплътняващ ефект върху моделни мембранни системи, изградени от фосфатидилхолин, докато върху мембраните от сфингомиелин екстрактите показват разнопосочно действие – флавоноидните гликозиди понижават флуидитета на липидните молекули в бислоя, докато фенолните киселини го повишават.

По отношение на раздел „Резултати и дискусия” може да се обобщи, че получените в процеса на работа резултати са презентирани много добре, а представеният илюстративен материал не оставя съмнение в коректността на проведените експерименти. Получените резултати са дискутирани в контекста на съвременните данни, които са достъпни в научната литература, свързана с конкретната тематика.

### **Изводи и приноси**

На базата на получените резултати са формулирани 8 извода и 3 приноса. Приемам формулировката на изводите, тъй като те съответстват на поставените цел и задачи и отразяват коректно представените резултати. По отношение на приносите бих обърнала внимание на третия от тях, тъй като дори да става дума за пилотни изследвания, не би следвало да бъде принос тяхното провеждане, а по-скоро значимостта на резултатите, получени при тези пилотни изследвания.

### **Критични бележки**

Като цяло не виждам основания за някакви значими критични бележки по отношение на представения дисертационен труд. Дори бих подчертала, че това е един качествен научен продукт, чиито резултати биха могли да послужат като база за надграждане при изследването на механизмите на действие на широк диапазон от биологично активни субстанции. В критичен дух бих искала да препоръчам номерацията на фигурите и таблиците да бъде последователна за целия дисертационен труд, а не да бъде по раздели, тъй като когато се прави поотделно има по-голям риск от грешки при номерирането, както се е случило на практика. В случая Фиг 3 е представена на стр. 69 и на стр.70, като последната би следвало да е Фиг. 4, тъй като на двете фигури са представени различни флуоресцентни сонди. Същото се е случило и с Фиг 25, каквато има и на стр. 125 и на стр. 127. Това разбира се са незначителни технически пропуски и не оказват влияние върху общото добро впечатление от работата.

## **Публикации във връзка с дисертационния труд**

Ралица Велева е представила списък от 7 публикации (в 6 от които е водещ автор) свързани с дисертационния си труд, както и 14 участия в научни форуми. Посочени са и 24 цитата на публикациите, свързани с дисертационния труд. Тези наукометрични резултати надхвърлят изискванията, посочени в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ и допълнителните критерии на Биологически факултет.

### **Заклучение:**

Дисертационният труд на Ралица Велева съдържа научни резултати, които представляват оригинален принос за науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Р. България и съответните нормативни документи. Извършена е голям обем научно-изследователска работа на най-съвременно научно ниво, което е позволило получаването на нова информация както в чисто фундаментален, така и в практически и приложен аспект. Представеният труд показва, че докторантката притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения в областта на клетъчната биология. Усвоени са широк диапазон от съвременни научно-експериментални техники, което е добра основа за нейното по-нататъшното кариерно развитие. Всичко това ми дава основание убедено да дам своята положителна оценка и да предложа на научното жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ на Ралица Крумчева Велева.

София, 20.09.2022г.

Рецензент:

проф. Албена Момчилова, дбн