

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Маргарита Иванова Трайкова, дф,

Медицински университет – Пловдив, Медицински Колеж
Член на научно жури, назначено със заповед №Р-109-476/18.12.2024г.
на Ректора на МУ “Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна

Относно: процедура за защита на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“, на тема „*Наноструктурни липидни носители с включен екстракт от *Hypericum perforatum L.* за приложение върху кожата и ускорено заздравяване на рани*“ с автор: *Йоана Николова Сотирова* в област на висше образование 7. *Здравеопазване и спорт*, професионално направление 7.3. *Фармация*, докторска програма „*Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)*“

Общо представяне на процедурата

Представеният комплект документи от докторанта Йоана Николова Сотирова са в съответствие с изискванията на Правилника за развитие на академичния състав в МУ „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна, Глава II, Раздел IV- Условия и ред за придобиване на ОНС „доктор“. Тя е редовен докторант зачислена със Заповед № Р-109-546/03.12.2021 г. в Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, Факултет „Фармация“, с научни ръководители проф. Калоян Георгиев, д.ф.н. и доц. Величка Андонова, д.ф. Йоана Сотирова е изпълнила всички изисквания по отношение на редовната докторантура, което е видно от представените документи. Отчислена е с право на защита със Заповед №Р-109-476/18.12.2024 г.

Кратки биографични данни за докторанта

Йоана Николова Сотирова е родена на 30.11.1996 г. в гр. Ямбол. Тя завършва средно образование в Математическа гимназия „Атанас Радев“, гр. Ямбол. През 2020 г. се дипломира в Медицински университет – Варна и придобива ОКС „магистър“ по специалност „Фармация“. Като отличен студент, тя получава през 2019 г. годишната стипендия на Български фармацевтичен съюз за студенти по Фармация и е носител на наградата „Златен Гален“ на випуск 2020 на Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

След дипломирането си, Йоана Сотирова работи в аптека от открит тип на длъжност магистър-фармацевт. След спечелен конкурс за асистент от м. февруари 2021 г. е назначена в Катедра по фармацевтични технологии на МУ-Варна като асистент по „Технология на лекарствените форми и биофармация“. През 2021 г. е зачислена като докторант в редовна форма на обучение в докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“, Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ на Факултет по

Фармация при МУ-Варна. Йоана Сотирова е специалист по СДО и през май 2024 г. придобива специалност „Технология на лекарствата с биофармация“.

Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Дисертационният труд е посветен на актуален проблем, отнасящ се да въвеждането на ефективни лекарствени форми с нови терапевтични агенти за решаване на неразрешени проблеми на терапевтичната практика. Заздравяването на рани е сложен, динамичен физиологичен процес. Върху неговото протичане оказват влияние редица екзогенни и ендогенни фактори. Използваните към настоящия момент терапевтични средства и подходи невинаги успяват навременно да балансират необходимата среда в увредената кожна тъкан. Това налага търсенето и въвеждането на нови лекарствени вещества с подобрена активност и широкоспектърно действие, какъвто е хиперфорин – биологично активно вещество (БАВ), на което се дължат лечебните свойства на жълтия кантарион (*Hypericum perforatum* L.). Той се прилага както в случаите на психични разстройства (депресия, тревожност и безсъние), така и в терапията на кожни патологични състояния, вкл. рани от различен произход. Хиперфоринът се характеризира с висока фоточувствителност и малка водоразтворимост, което е основание за търсене на подходящ технологичен подход за подобряване на тези физико-химични характеристики. За решаване на тези проблеми са използвани наноструктурните липидни носители. Те имат потенциала да подобрят химичната стабилност и да осигурят едно удължено освобождаване на БАВ. Бигелове, като полутвърда лекарствена форма за приложение върху кожата, са избрани като подходящ носител за нанатоварените с богат на хиперфорин екстракт липидни наночастици. Този избор е логичен, като се има предвид, че бигелите съчетават предимствата и редуцират недостатъците на хидро- и олеогелите. В този смисъл темата на дисертационния труд на маг. фарм. Йоана Сотирова, а именно възможността за включване на богат на хиперфорин екстракт от жълт кантарион в наноструктурни липидни носители като обща стратегия за ускорено заздравяване на рани, е подчертано актуална.

Познаване на проблема

Представеният ми за рецензиране дисертационен труд съдържа 123 страници и е онагледен с 38 фигури и 17 таблици. Цитирани са 387 литературни източника, предимно от последните 5 години, като един е на кирилица. Научният труд включва следните раздели: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати и дискусия, изводи, приноси, използвана литература и списък на публикации и участия. Структурата на дисертацията е в съгласие с изискванията на Процедурата за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ-Варна.

Литературният обзор е написан в обем от 36 страници и е базиран на богат литературен материал – 298 източника. Обзорът показва широко познаване на материята. Дисертантът е включил логично и последователно в литературния обзор анатомо-физиологични особености на кожата като избран път на лекарстводоставяне. Следва кратка характеристика на рани, етапи на ранозаздравителния процес, и фактори, които го повлияват, ботаническа характеристика на *Hypericum perforatum* L., исторически сведения за приложението му в медицинската практика, фитохимичен състав и фармакологични ефекти. В следващата глава

са описани липидните наночастици с техния принципен състав, структура, методи за получаване – разгледани са 14 метода с техните предимства и ограничения, охарактеризиране, области на приложение с фокус върху приложението им в лечението на рани. В пета глава са разгледани полутвърдите лекарствени форми с фокус върху гелове и бигелове. Обзорът завършва с изводите, които е направила дисертантът на базата на литературната справка, които логично водят до формулиране на целта на рецензирания дисертационен труд.

Цел и задачи на изследванията

На базата на направения литературен обзор, дисертантът формулира целта на настоящата дисертация, а именно разработване на наноструктурни липидни носители с включен екстракт от жълт кантарион, предназначени за дермално приложение и ускорено заздравяване на рани. Дефинирани са 4 основни задачи, като логичната им последователност и решаването им дава възможност за постигане на крайната цел.

Методика на изследването

Цялостната методика на изследването следва логичен ход, целящ решаване на поставените задачи във връзка с целта на дисертационния труд. Дисертантът е избрала съвременни методи, които тя умело прилага, като демонстрира задълбочени теоретични знания за същността им. Големият брой от методи, приложени при разработването на дисертационния труд, показва широката мултидисциплинарност на проучването и цялостен подход – започвайки от получаване на екстракт, богат на хиперфорин, доказано чрез HPLC-UV/Vis; приготвянето, физико-химичното охарактеризиране на наноструктурните липидни носители и изследване на техните антивирусни и антимикробни ефекти; приготвянето и охарактеризирането на бигеловите с *in vivo* проследяване на ранозаздравителния ефект и определяне на антиоксидантния статус.

Анализ на резултатите

Проведените собствени изследвания са представени на 34 страници и са онагледени с 22 фигури и 12 таблици. Таблиците и фигурите са ясни и прегледни. Изследванията са проведени в следните основни направления, които следват логично поставените задачи, а именно:

1. Получаване на екстракт от жълт кантарион, богат на хиперфорин – разработен е модифициран метод на мацерация от растителната дрога с ограничено влияние на светлина и атмосферен кислород, в резултат на което е получен екстракт със съдържание на целевото БАВ > 40%, установено чрез разработен HPLC-UV/Vis метод за качествен и количествен анализ.

2. Разработване и охарактеризиране на наноструктурни липидни носители, натоварени с екстракт от жълт кантарион, богат на хиперфорин. Проведени са предварителни изследвания за получаване на ненатоварени наноструктурни липидни носители, съдържащи твърди липиди, течни масла и нейонни повърхностно активни вещества (полисорбат 80 и сорбитан моноолеат). Приложена е високоскоростна хомогенизация с последваща ултрасонификация при вариране на технологичните условия. Получени са 20 модела и охарактеризирани по отношение на: външен вид, среден размер, разпределение по размер,

дзета потенциал, степен на кристалност и физична стабилност при съхранение. Въз основа на резултатите са избрани два оптимални модела (NLC3 и NLC4, съдържащи глицерил бехенат и масло от пореч или бадемово масло). По-нататък, те са натоварени с екстракт от жълт кантарион, богат на хиперфорин (HP-NLC3 и HP-NLC4). На избраните два модела са определени посочените по-горе характеристики заедно с ефективност на натоварване (ЕЕ) и са проследени при съхранение за период от една година при 4°C. Данните от проведените изследвания показват, че HP-NLC4 има по-висока ЕЕ и по-добра способност за стабилизиране на включения в тях богат на хиперфорин екстракт. Чрез инфрачервена спектроскопия са установени: успешното енкапсулиране на богатия на хиперфорин екстракт от жълт кантарион в HP-NLC3 и HP-NLC4 (1,25%) и липсата на екстракт-липидни взаимодействия. Проведените *in vitro* изследванията показват микробициден ефект на HP-NLC дисперсиите спрямо *K. pneumoniae*, *S. aureus* и *C. albicans*. Слабо изразено, но въпреки това присъстващо, е и антивирусното им действие спрямо HSV-1. По-отчетлив ефект върху изследваните патогени се наблюдава при HP-NLC4. Отсъствието на такъв при незаредените наночастици доказва активността на екстракта, богат на хиперфорин. За по-нататъшни изследвания и включване в бифазен гел като полутвърда лекарствена форма логично е избрал модел HP-NLC4 (съдържащ глицерилбехенат, масло от пореч, полисорбат 80 и сорбитан моноолеат).

3. Разработване и охарактеризиране на полутвърда лекарствена форма (бифазен гел) с включени наноструктурни липидни носители, натоварени с богат на хиперфорин екстракт от жълт кантарион. Малкият вискозитет на нанодисперсията налага включването ѝ в подходяща за приложение полутвърда дермална форма. За целта са получени и охарактеризирани осем бифазни гела (бигели) – „празни“ и натоварени с HP-NLC4. Резултатите показват, че приготвените бигелове („празни“ и натоварени с HP-NLC4) притежават желаната физична стабилност и кожна рН поносимост, а с по-добра однородност се открояват съставите, съдържащи 20% маслена фаза. Увеличаването на олеогелното съдържание оказва съществен ефект върху размазваемостта и твърдостта на „празните“ бигелове, а също и върху кохезивността и адхезивността на натоварените с нанодисперсия полутвърди форми. Реологичното им охарактеризиране показва, че всички те проявяват псевдопластични свойства. С оптимална консистенция и структурна хомогенност се открояват системите с хидрогел-олеогелно съотношение 80:20. Въз основа на получените резултати и направени изводи за по-нататъшните изследвания, логично е избран модел HP-NLC-BG2 (с хидрогел-олеогелно съотношение 80:20) като носител за наноенкапсулирания богат на HP екстракт от жълт кантарион, с който да бъде проведено *in vivo* изпитване на неговите ранозаздравяващи и антиоксидантни свойства върху експериментални животни.

4. Проведено е *in vivo* проучване на ранозаздравяващия потенциал на избрания модел полутвърда лекарствена форма върху моделна ексцизионна рана при експериментални животни. Проследено е в динамика тъканното възстановяване по настъпилите с времето промени в размера на предизвиканите рани. Установено е, че с най-изразен ранозаздравяващ ефект е модел HP-NLC-BG2. Определен е плазменият антиоксидантен статус чрез оценка на антиоксидантния капацитет и степента на оксидативен стрес. Съгласно получените резултати, антиоксидантният ефект на HP-NLC-BG2 се осъществява предимно чрез отстраняване на свободните радикали.

Всички резултати от проведените изследвания са задълбочено анализирани и дискутирани. Особено впечатление прави начина на логичното представяне на резултатите и

особено това, че в края на всяка подточка от глава „Резултати и дискусия“ са направени изводи от дисертанта, които насочват хода на по-нататъшните изследвания.

В заключение са формулирани ясно и точно изводите, които произтичат от получените резултати от всяка поставена задача в дисертационния труд.

Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Детайлното ми запознаване с дисертационния труд на Йоана Николова Сотирова показва, че в него има налице научно-теоретични и научно-приложни приноси, които са с оригинален характер и са реално защитени в представения труд. Изведени са 5 приноса с научно-теоретичен характер и 2 с научно-приложен характер, които бих представила обобщено:

1. Разработен е оригинален протокол за получаване на екстракт от жълт кантарион с високо съдържание на хиперфорин ($> 40\%$), включващ 48-часова мацерация на тъмно под аргонова атмосфера при съотношение растителна дрога: екстрагент (безводен дихлорметан) 1:3,33.

2. Получена е иновативна полутвърда лекарствена форма – комбинация от бифазен гел и наноструктурни липидни носители (желирана с полоксамер 407 HP-NLC4 липидна нанодисперсия и масло от пореч, структурирано със сорбитан моностеарат), която позволява дермалното приложение на богат на хиперфорин екстракт от жълт кантарион и осигурява ускорено ранозаздравяване спрямо референтен растителен продукт.

Преценка на публикациите по дисертационния труд

Във връзка с дисертационния труд са приложени 2 публикации, в които докторантката е първи автор. Едната от публикациите е в авторитетното периодично издание Gels с IF 5.0. Проверката в Google Scholar показва, че тази статията вече има 7 цитирания, без автоцитирания. Това е свидетелство за интерес на научната общественост към проведените изследвания и получените резултати.

Йоана Сотирова е взела участие в 2 научно-изследователски проекта и 3 научни форума у нас и в чужбина. Представените материали са във връзка с дисертационния труд и са презентирани пред по-голям кръг изследователи.

Лично участие на докторанта в проведеното дисертационно изследване

Извършена е много голяма по обем експериментална работа. Получените резултати имат научен и приложен характер. Извън съмнение е личното участие на докторанта в прегледа на проблема, формулиране на целта и задачите, провеждане на експерименталните изследвания, анализ на резултатите и изведените приноси и с подкрепата на научите ръководители.

Автореферат

Авторефератът е изготвен съгласно изискванията. В него са включени въведение, цел и задачи, материали и методи, резултати и дискусия. Представените изследвания и обсъждане напълно отразяват основните резултати, постигнати в дисертацията. Получените резултати са

онагледени с достатъчен брой фигури и таблици. Изводите съвпадат с тези в дисертационния труд. Включени са научните приноси, както и списък на публикациите и участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд. Запознаването с автореферата дава възможност напълно да бъде разбран разработвания проблем, проведените изследвания и тълкуване на получените резултати. В заключение: авторефератът отразява напълно направените проучвания в дисертационния труд, показва получените резултати и тяхната интерпретация, изводи и обобщения.

Критични забележки и препоръки

Нямам критични забележки и препоръки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд ***съдържа оригинални научни резултати, които представляват принос в науката, и отговаря на всички*** изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна.

Дисертационният труд показва, че докторантът **Йоана Николова Сотирова притежава** теоретични знания и професионални умения по научната специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“. Овладеяла е много методи, провела е голям обем от експериментални проучвания, показала е способност да интерпретира получените резултати и логично да планира и провежда следващи експерименти. С това демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания.

Поради гореизложеното, 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 Йоана Николова Сотирова*** в докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ за разработения дисертационен труд на тема „Наноструктурни липидни носители с включен екстракт от *Hupericum perforatum L.* за приложение върху кожата и ускорено заздравяване на рани“.

17.01.2025 г.
гр. София

Рецензент: 
(проф. Маргарита Трайкова, дф)

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Маргарита Иванова Трайкова, дф,

Медицински университет – Пловдив, Медицински Колеж
Член на научно жури, назначено със заповед №Р-109-476/18.12.2024г.
на Ректора на МУ “Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна

Относно: процедура за защита на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“, на тема *„Наноструктурни липидни носители с включен екстракт от Hypericum perforatum L. за приложение върху кожата и ускорено заздравяване на рани“* с автор: *Йоана Николова Сотирова* в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“

Общо представяне на процедурата

Представеният комплект документи от докторанта Йоана Николова Сотирова са в съответствие с изискванията на Правилника за развитие на академичния състав в МУ „Проф. д-р П. Стоянов” – Варна, Глава II, Раздел IV- Условия и ред за придобиване на ОНС „доктор“. Тя е редовен докторант зачислена със Заповед № Р-109-546/03.12.2021 г. в Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, Факултет „Фармация“, с научни ръководители проф. Калоян Георгиев, д.ф.н. и доц. Величка Андонова, д.ф. Йоана Сотирова е изпълнила всички изисквания по отношение на редовната докторантура, което е видно от представените документи. Отчислена е с право на защита със Заповед №Р-109-476/18.12.2024 г.

Кратки биографични данни за докторанта

Йоана Николова Сотирова е родена на 30.11.1996 г. в гр. Ямбол. Тя завършва средно образование в Математическа гимназия „Атанас Радев“, гр. Ямбол. През 2020 г. се дипломира в Медицински университет – Варна и придобива ОКС „магистър“ по специалност „Фармация“. Като отличен студент, тя получава през 2019 г. годишната стипендия на Български фармацевтичен съюз за студенти по Фармация и е носител на наградата „Златен Гален“ на випуск 2020 на Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна.

След дипломирането си, Йоана Сотирова работи в аптека от открит тип на длъжност магистър-фармацевт. След спечелен конкурс за асистент от м. февруари 2021 г. е назначена в Катедра по фармацевтични технологии на МУ-Варна като асистент по „Технология на лекарствените форми и биофармация“. През 2021 г. е зачислена като докторант в редовна форма на обучение в докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“, Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ на Факултет по

Фармация при МУ-Варна. Йоана Сотирова е специализант по СДО и през май 2024 г. придобива специалност „Технология на лекарствата с биофармация“.

Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Дисертационният труд е посветен на актуален проблем, отнасящ се да въвеждането на ефективни лекарствени форми с нови терапевтични агенти за решаване на неразрешени проблеми на терапевтичната практика. Заздравяването на рани е сложен, динамичен физиологичен процес. Върху неговото протичане оказват влияние редица екзогенни и ендогенни фактори. Използваните към настоящия момент терапевтични средства и подходи невинаги успяват навременно да балансират необходимата микросреда в увредената кожна тъкан. Това налага търсенето и въвеждането на нови лекарствени вещества с подобрена активност и широкоспектърно действие, какъвто е хиперфорин – биологично активно вещество (БАВ), на което се дължат лечебните свойства на жълтия кантарион (*Hypericum perforatum* L. Той се прилага както в случаите на психични разстройства (депресия, тревожност и безсъние), така и в терапията на кожни патологични състояния, вкл. рани от различен произход. Хиперфоринът се характеризира с висока фоточувствителност и малка водоразтворимост, което е основание за търсене на подходящ технологичен подход за подобряване на тези физико-химични характеристики. За решаване на тези проблеми са използвани наноструктурните липидни носители. Те имат потенциала да подобрят химичната стабилност и да осигурят едно удължено освобождаване на БАВ. Бигелове, като полутвърда лекарствена форма за приложение върху кожата, са избрани като подходящ носител за нанатоварените с богат на хиперфорин екстракт липидни наночастици. Този избор е логичен, като се има предвид, че бигелите съчетават предимствата и редуцират недостатъците на хидро- и олеогелите. В този смисъл темата на дисертационния труд на маг. фарм. Йоана Сотирова, а именно възможността за включване на богат на хиперфорин екстракт от жълт кантарион в наноструктурни липидни носители като обща стратегия за ускорено заздравяване на рани, е подчертано актуална.

Познаване на проблема

Представеният ми за рецензиране дисертационен труд съдържа 123 страници и е онагледен с 38 фигури и 17 таблици. Цитирани са 387 литературни източника, предимно от последните 5 години, като един е на кирилица. Научният труд включва следните раздели: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати и дискусия, изводи, приноси, използвана литература и списък на публикации и участия. Структурата на дисертацията е в съгласие с изискванията на Процедурата за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ-Варна.

Литературният обзор е написан в обем от 36 страници и е базиран на богат литературен материал – 298 източника. Обзорът показва широко познаване на материята. Дисертантът е включил логично и последователно в литературния обзор анатомо-физиологични особености на кожата като избран път на лекарстводоставяне. Следва кратка характеристика на рани, етапи на ранозаздравителния процес, и фактори, които го повлияват, ботаническа характеристика на *Hypericum perforatum* L., исторически сведения за приложението му в медицинската практика, фитохимичен състав и фармакологични ефекти. В следващата глава

са описани липидните наночастици с техния принципен състав, структура, методи за получаване – разгледани са 14 метода с техните предимства и ограничения, охарактеризиране, области на приложение с фокус върху приложението им в лечението на рани. В пета глава са разгледани полутвърдите лекарствени форми с фокус върху гелове и бигелове. Обзорът завършва с изводите, които е направила дисертантът на базата на литературната справка, които логично водят до формулиране на целта на рецензирания дисертационен труд.

Цел и задачи на изследванията

На базата на направения литературен обзор, дисертантът формулира целта на настоящата дисертация, а именно разработване на наноструктурни липидни носители с включен екстракт от жълт кантарион, предназначени за дермално приложение и ускорено заздравяване на рани. Дефинирани са 4 основни задачи, като логичната им последователност и решаването им дава възможност за постигане на крайната цел.

Методика на изследването

Цялостната методика на изследването следва логичен ход, целящ решаване на поставените задачи във връзка с целта на дисертационния труд. Дисертантът е избрала съвременни методи, които тя умело прилага, като демонстрира задълбочени теоретични знания за същността им. Големият брой от методи, приложени при разработването на дисертационния труд, показва широката мултидисциплинарност на проучването и цялостен подход – започвайки от получаване на екстракт, богат на хиперфорин, доказано чрез HPLC-UV/Vis; приготвянето, физико-химичното охарактеризиране на наноструктурните липидни носители и изследване на техните антивирусни и антимикробни ефекти; приготвянето и охарактеризирането на бигеловите с *in vivo* проследяване на ранозаздравителния ефект и определяне на антиоксидантния статус.

Анализ на резултатите

Проведените собствени изследвания са представени на 34 страници и са онагледени с 22 фигури и 12 таблици. Таблиците и фигурите са ясни и прегледни. Изследванията са проведени в следните основни направления, които следват логично поставените задачи, а именно:

1. Получаване на екстракт от жълт кантарион, богат на хиперфорин – разработен е модифициран метод на мацерация от растителната дрога с ограничено влияние на светлина и атмосферен кислород, в резултат на което е получен екстракт със съдържание на целевото БАВ > 40%, установено чрез разработен HPLC-UV/Vis метод за качествен и количествен анализ.
2. Разработване и охарактеризиране на наноструктурни липидни носители, натоварени с екстракт от жълт кантарион, богат на хиперфорин. Проведени са предварителни изследвания за получаване на ненатоварени наноструктурни липидни носители, съдържащи твърди липиди, течни масла и нейонни повърхностно активни вещества (полисорбат 80 и сорбитан моноолеат). Приложена е високоскоростна хомогенизация с последваща ултрасонификация при вариране на технологичните условия. Получени са 20 модела и охарактеризирани по отношение на: външен вид, среден размер, разпределение по размер,

дзета потенциал, степен на кристалност и физична стабилност при съхранение. Въз основа на резултатите са избрани два оптимални модела (NLC3 и NLC4, съдържащи глицерил бехенат и масло от пореч или бадемово масло). По-нататък, те са натоварени с екстракт от жълт кантарион, богат на хиперфорин (HP-NLC3 и HP-NLC4). На избраните два модела са определени посочените по-горе характеристики заедно с ефективност на натоварване (EE) и са проследени при съхранение за период от една година при 4°C. Данните от проведените изследвания показват, че HP-NLC4 има по-висока EE и по-добра способност за стабилизиране на включения в тях богат на хиперфорин екстракт. Чрез инфрачервена спектроскопия са установени: успешното енкапсулиране на богатия на хиперфорин екстракт от жълт кантарион в HP-NLC3 и HP-NLC4 (1,25%) и липсата на екстракт-липидни взаимодействия. Проведените *in vitro* изследванията показват микробициден ефект на HP-NLC дисперсиите спрямо *K. pneumoniae*, *S. aureus* и *C. albicans*. Слабо изразено, но въпреки това присъстващо, е и антивирусното им действие спрямо HSV-1. По-отчетлив ефект върху изследваните патогени се наблюдава при HP-NLC4. Отсъствието на такъв при незаредените наночастици доказва активността на екстракта, богат на хиперфорин. За по-нататъшни изследвания и включване в бифазен гел като полутвърда лекарствена форма логично е избрал модел HP-NLC4 (съдържащ глицерилбехенат, масло от пореч, полисорбат 80 и сорбитан моноолеат).

3. Разработване и охарактеризиране на полутвърда лекарствена форма (бифазен гел) с включени наноструктурни липидни носители, натоварени с богат на хиперфорин екстракт от жълт кантарион. Малкият вискозитет на нанодисперсията налага включването ѝ в подходяща за приложение полутвърда дермална форма. За целта са получени и охарактеризирани осем бифазни гела (бигели) – „празни“ и натоварени с HP-NLC4. Резултатите показват, че приготвените бигелове („празни“ и натоварени с HP-NLC4) притежават желаната физична стабилност и кожна рН поносимост, а с по-добра однородност се открояват съставите, съдържащи 20% маслена фаза. Увеличаването на олеогелното съдържание оказва съществен ефект върху размазваемостта и твърдостта на „празните“ бигелове, а също и върху кохезивността и адхезивността на натоварените с нанодисперсия полутвърди форми. Реологичното им охарактеризиране показва, че всички те проявяват псевдопластични свойства. С оптимална консистенция и структурна хомогенност се открояват системите с хидрогел-олеогелно съотношение 80:20. Въз основа на получените резултати и направени изводи за по-нататъшните изследвания, логично е избран модел HP-NLC-BG2 (с хидрогел-олеогелно съотношение 80:20) като носител за наноенкапсулирания богат на HP екстракт от жълт кантарион, с който да бъде проведено *in vivo* изпитване на неговите ранозаздравяващи и антиоксидантни свойства върху експериментални животни.

4. Проведено е *in vivo* проучване на ранозаздравяващия потенциал на избрания модел полутвърда лекарствена форма върху моделна ексцизионна рана при експериментални животни. Проследено е в динамика тъканното възстановяване по настъпилите с времето промени в размера на предизвиканите рани. Установено е, че с най-изразен ранозаздравяващ ефект е модел HP-NLC-BG2. Определен е плазменият антиоксидантен статус чрез оценка на антиоксидантния капацитет и степента на оксидативен стрес. Съгласно получените резултати, антиоксидантният ефект на HP-NLC-BG2 се осъществява предимно чрез отстраняване на свободните радикали.

Всички резултати от проведените изследвания са задълбочено анализирани и дискутирани. Особено впечатление прави начина на логичното представяне на резултатите и

особено това, че в края на всяка подточка от глава „Резултати и дискусия“ са направени изводи от дисертанта, които насочват хода на по-нататъшните изследвания.

В заключение са формулирани ясно и точно изводите, които произтичат от получените резултати от всяка поставена задача в дисертационния труд.

Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Детайлното ми запознаване с дисертационния труд на Йоана Николова Сотирова показва, че в него има налице научно-теоретични и научно-приложни приноси, които са с оригинален характер и са реално защитени в представения труд. Изведени са 5 приноса с научно-теоретичен характер и 2 с научно-приложен характер, които бих представила обобщено:

1. Разработен е оригинален протокол за получаване на екстракт от жълт кантарион с високо съдържание на хиперфорин ($> 40\%$), включващ 48-часова мацерация на тъмно под аргонова атмосфера при съотношение растителна дрога: екстрагент (безводен дихлорметан) 1:3,33.

2. Получена е иновативна полутвърда лекарствена форма – комбинация от бифазен гел и наноструктурни липидни носители (желирана с полоксамер 407 HP-NLC4 липидна нанодисперсия и масло от пореч, структурирано със сорбитан моностеарат), която позволява дермалното приложение на богат на хиперфорин екстракт от жълт кантарион и осигурява ускорено ранозаздравяване спрямо референтен растителен продукт.

Преценка на публикациите по дисертационния труд

Във връзка с дисертационния труд са приложени 2 публикации, в които докторантката е първи автор. Едната от публикациите е в авторитетното периодично издание Gels с IF 5.0. Проверката в Google Scholar показва, че тази статията вече има 7 цитирания, без автоцитирания. Това е свидетелство за интерес на научната общественост към проведените изследвания и получените резултати.

Йоана Сотирова е взела участие в 2 научно-изследователски проекта и 3 научни форума у нас и в чужбина. Представените материали са във връзка с дисертационния труд и са презентирани пред по-голям кръг изследователи.

Лично участие на докторанта в проведеното дисертационно изследване

Извършена е много голяма по обем експериментална работа. Получените резултати имат научен и приложен характер. Извън съмнение е личното участие на докторанта в прегледа на проблема, формулиране на целта и задачите, провеждане на експерименталните изследвания, анализ на резултатите и изведените приноси и с подкрепата на научите ръководители.

Автореферат

Авторефератът е изготвен съгласно изискванията. В него са включени въведение, цел и задачи, материали и методи, резултати и дискусия. Представените изследвания и обсъждане напълно отразяват основните резултати, постигнати в дисертацията. Получените резултати са

онагледени с достатъчен брой фигури и таблици. Изводите съвпадат с тези в дисертационния труд. Включени са научните приноси, както и списък на публикациите и участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд. Запознаването с автореферата дава възможност напълно да бъде разбран разработвания проблем, проведените изследвания и тълкуване на получените резултати. В заключение: авторефератът отразява напълно направените проучвания в дисертационния труд, показва получените резултати и тяхната интерпретация, изводи и обобщения.

Критични забележки и препоръки

Нямам критични забележки и препоръки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд ***съдържа оригинални научни резултати, които представляват принос в науката, и отговаря на всички*** изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна.

Дисертационният труд показва, че докторантът **Йоана Николова Сотирова притежава** теоретични знания и професионални умения по научната специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“. Овластяла е много методи, провела е голям обем от експериментални проучвания, показала е способност да интерпретира получените резултати и логично да планира и провежда следващи експерименти. С това демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания.

Поради гореизложеното, 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 Йоана Николова Сотирова*** в докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ за разработения дисертационен труд на тема „Наноструктурни липидни носители с включен екстракт от *Hypericum perforatum L.* за приложение върху кожата и ускорено заздравяване на рани“.

17.01.2025 г.
гр. София

Рецензент:
(проф. Маргарита Трайкова, дф)

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679