

ДО
Председател на Научно Жури
Заповед № I-57/23.04.2024 г.
Директор на Институт по Микробиология
"Стефан Ангелов" - БАН

Становище

от проф. д-р Мария Миткова Орбецова, д.м.,
Началник Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ "Св. Георги" ЕАД,
Ръководител Катедра по Ендокринология и болести на обмяната, МФ,
Медицински Университет, Пловдив

Външен член на Научно жури съгласно Заповед № I-57/23.04.2024 г. на Директор на Институт по Микробиология "Стефан Ангелов" - БАН относно конкурс за заемане на академична длъжност "доцент" в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт по професионално направление 7.1. „Медицина“, обявен в ДВ бр. 28 от 02.04.2024 г. за нуждите на Департамент по „Биотехнология“, Лаборатория „Метаболомика“ ИМикБ – БАН.

В конкурса участва 1 кандидат: д-р Лилия Владимировна Михайлова (Василева), дм

I. Представени документи по конкурса:

Кандидатът е представил следните документи, прецизно оформени и подредени според изискванията на конкурса:

1. Автобиография по европейски образец;
2. Диплома за придобиване на образователна и научна степен „доктор“;
3. Автореферат на дисертация за придобиване на образователна и научна степен „доктор“;
4. Удостоверение за стаж по специалността;
5. Списък и копия на публикациите;
6. Списък и копия на участия в научни конференции и доказателствен материал;
7. Списък на забелязаните цитати;
8. Информация за участие в научни проекти ;
9. Кратка информация за изследователската работа с основни приноси и виждания за следваща изследователска работа;
10. Справка за изпълнение на минималните изисквания според ЗРАСРБ;
11. Справка за изпълнение на допълнителните изисквания според правилника на ИМикБ-БАН;
12. Резюмета на български и английски език на публикациите, включени в настоящия конкурс;
13. Декларация за оригиналост и достоверност на представените резултати;
14. Допълнителна информация за научна дейност – списък и доказателствен материал;
15. Копие от Държавен вестник бр. 28 от 02.04.2024 г. с обявата за конкурса;
16. Правилник на ИМикБ - БАН за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности.

II. Анализ на кариерния профил на кандидата

Образование и професионално развитие:

2007 – 2013 г. – Висше образование „Фармация“, Фармацевтичен Факултет, МУ- Пловдив;
м. 2. - м. 5. 2012 г. – стажант по студентски обмен в рамките на програма ERASMUS Radboud University Nijmegen, University Medical Center, Неймеген (Холандия);
2013 - 2016 г. – МУ-Пловдив, Фармацевтичен факултет, Пловдив под ръководството на проф. д-р Данка Обрешкова - специалист по Анализ на лекарствените продукти;
м. 9. - м. 12. 2014 г. – University of Namur, Намюр (Белгия), специализация по международен проект „Development of FXIIa inhibitors a promising target to treat and prevent thrombotic diseases“ (Prof. Lionel Pochet).

2013 – 2017 г. – Доктор по Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия); Област 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина – МУ-Пловдив, Медицински факултет, Катедра Фармакология и клинична фармакология под ръководството на проф. д-р Дамянка Гетова-Спасова;

2016 - 2018 г. – асистент, Медицински Университет Пловдив, Фармацевтичен факултет, Катедра Фармакология и лекарствена токсикология;

2018 -2023 г. – изследовател постдокторант, Център по Растителна Системна Биология и Биотехнология, Пловдив;

От 2021 г. и понастоящем – главен асистент, Българска Академия на Науките, Институт по Микробиология „Стефан Ангелов“, Департамент Биотехнология, Лаборатория Метаболомика, Пловдив (прекъсване по майчинство 08.2021-02.2023);

От 2023 г. и понастоящем - Координатор за ИМикБ-БАН на проект PlantaSYST „Създаване на център по растителна системна биология и биотехнология за превръщане на фундаменталните научни изследвания в устойчиви био-базирани технологии в България“ .

Отличия и награди:

- Награда за „Млад фитохимик“ за 2020 г. от Българско Фитохимично Сдружение за постижения при фармакологичните изследвания, свързани с разкриване на потенциала на природни съединения като средства против затлъстяване
- Номинация за награда „Питагор“ за Млад учен в областта на науките за живота и медицината за 2023 г.;
- Годишна награда за високи научни постижения на Институт по микробиология „Стефан Ангелов“ към Българска Академия на Науките за 2023 г.

III. Относно изпълнение на наукометричните критерии

При разглеждане на представените документи със списъка на научните трудове на д-р Лилия Владимирова Михайлова (Василева) констатирам, че кандидатурата ѝ напълно отговаря на количествено-измеримите изисквания на ИМикБ – БАН за заемане на академичната длъжност „доцент“, а именно:

А. Научна дейност

1. Придобрита образователна и научна степен „доктор“ – 2017 г. Тема на дисертационния труд: “Проучване ефектите на екстракти от *Rhodiola rosea* L. и *Curcuma longa* L., както и активните им вещества салидрозид и куркумин върху поведенческите реакции, когнитивните и локомоторни функции на плъхове с модел на хроничен стрес“;
2. Реални публикации извън публикациите за ОНС „доктор“ 37, както следва: 22 в чуждестранни списания с импакт-фактор, 2 с импакт-ранг; 13 – в нереферирани списания и сборници от конференции; първи автор на 13 от тях;
3. Общ импакт-фактор на статиите – 130.96;
4. В допълнение, публикувани във връзка с дисертацията са 7 статии – 2 с импакт-фактор, 1 с импакт-ранг, 4 в нереферирани списания и сборници от конференции;
5. Една публикация в университетски учебник;
6. Положителни цитирания - общо 435 за цялата научна кариера, които са достъпни в база данни с научна информация Скопус (идентификационен номер на автора 57191613000), с изключени самоцитирания от автора и съавтори, достъп на 21.05.2024 г.
7. h-индекс – 12.

Б. Научна активност

1. Участия в научни форуми – 37 участия на международни и национални научни конференции, от които 10 участия с устни доклади и 26 с постерни презентации, включително представените за придобиване на образователната и научна степен „доктор“;
2. Участия в научно-изследователски проекти – 8, от които 4 международни (координатор на българския екип в 1) и 4 национални (ръководител на 1);
3. Членство в научни дружества: Българско Фитохимично Сдружение, Българско Научно Дружество по Фармация, Европейско Фитохимично Сдружение.

Общ брой точки по НАЦИД за научна дейност – **6644.89** (минимум 400).

IV. Относно професионална и преподавателска дейност

1. Д-р Лилия Михайлова е с общ трудов стаж по специалността над 10 години;
2. От 2016 г. до 2018 г. д-р Л. Михайлова работи като асистент към Катедра по Фармакология и лекарствена токсикология, ФФ, МУ-Пловдив; от 2021 г. е главен асистент към Департамент Биотехнология, Лаборатория Метаболомика, Институт по Микробиология „Стефан Ангелов“, БАН .
3. Владее на чужд език – английски език – отлично; немски - основно.

V. Относно научните приноси

Научно-изследователските интереси на главен асистент д-р Л. Михайлова са насочени към социално значими заболявания и съвременни подходи за превенция и фармакотерапия. В съответствие с това основните научни приноси в разработките ѝ са в областта на молекулярната фармакология на затлъстяването, дълголетието и стареенето на кожата с фокус върху механизмите на действие на природни вещества от растителен произход.

Дисертационната ѝ разработка е посветена на изследване на фармакологичните ефекти на 2 растителни екстракта – *Rhodiola rosea* L. (златен корен) и *Curcuma longa* L. и съответните им активни компоненти салидрозид (Salidroside) и куркумин (Curcumin) и комбинацията им при плъши модел на хроничен стрес. Основни приноси на дисертацията и публикуваните във връзка с нея материали се очертават благоприятното повлияване от изследваните растителни екстракти върху телесното тегло и провъзпалителните цитокини, поведението, локомоторната активност и пространствената памет и ориентирание на плъхове, подложени на хроничен стрес. Проучвания са проведени при здрави плъхове и такива със скополамин-индуцирана амнезия. Важно е намереното синергично въздействие. С клинично-приложен характер е изводът, че стандартизираните екстракти от *Rhodiola rosea* L. и *Curcuma longa* L. могат да намерят потенциално приложение при лечението на състояния на хроничен стрес и депресия в клинични условия поради адаптогенно, антистресово, антидепресивно и противовъзпалително действия. Комбинацията от двете молекули е с обещаващ потенциал при хроничен стрес и лека/умерена депресия.

Д-р Л. Михайлова с водещ за страната научно-изследователски екип много активно работи върху *преклинични модели на затлъстяване in vitro* при човешки адипоцити и *in vivo* при нематоди от вида *Caenorhabditis elegans* и начини за лечение. Пионерни, с теоретико-приложен характер са проучванията върху идентифициране на растителни вторични метаболити с активност срещу затлъстяване и преждевременно стареене и определяне молекулярния им механизъм на действие. В допълнение се изследва възможността за синергични взаимодействия при включване на природни молекули в комбинации с установени лекарствени средства. Разработена е скринингова платформа за анти-адипогенен потенциал на растителни екстракти и природни молекули при *in vitro* модел на адипоцитна диференциация на човешки мастни клетки. Разработена е система за оценка на анти-обезогенен потенциал на организмово ниво при нематоди *C. Elegans*.

С помощта на тези експериментални постановки освен възможност за оценка ефектите на редица природни вещества, се хвърля светлина и върху нарушенията в молекулярните сигнални пътища при затлъстяване. Така, с научно-теоретичен принос са проучванията върху анти-обезогенния ефект на екстракт от *Ononis spinosa* L. и чистите вещества ононин и маакияин (подчертано благоприятен ефект) при модел на затлъстяване на човешки адипоцити. Розмариновата киселина при третиране на човешки адипоцити показва изразена анти-адипогенна и противовъзпалителна активност опосредствана от потискане на липогенезата, активиране на липолизата, намаляване в нивата на ключовите транскрипционни фактори peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) и CCAAT/enhancer-binding protein alpha (C/EBP α); комбинираното приложение на кафеена и хлорогенова киселини активира промени по време на диференциацията на човешки адипоцити, които предизвикват т. нар. „покафеняване“ на мастната тъкан посредством активиране АМПК и гени контролиращи митохондриалния метаболизъм.

Трябва да бъдат отбелязани като приноси в насока изучаване на затлъстяването и възможностите за повлияването му проучванията върху ролята на инхибирането на доказаните сигнални пътища при инсулинова резистентност – този на фосфоинозитид-3-киназа (PI3K)/протеин киназа В (АКТ). В този аспект се доказва изразено анти-адипогенно действие

и ефект върху PI3K/AKT сигналния път на бетулиновата киселина (екстракт от хиноп) при *in vitro* модел на затлъстяване на човешки адипоцити и регулиране на инсулин-медираното липидно натрупване при *C. elegans* подложени на високо-глюкозна диета. Предложен е механизъм на действие за екстракт от *Alchemilla monticola* Opiz. и вторичните ѝ метаболити астрагалин и кверцитрин при модел на затлъстяване на човешки адипоцити. Екстракт от цариче (*A. monticola*) изразено потиска PI3K/AKT сигналния път при човешки адипоцити. Важен извод е, че такава активност не се наблюдава при самостоятелното приложение на чистите вещества астрагалин и кверцитрин.

Друг важен клинично-приложен аспект на приносите са разработките върху *in vitro* модели на стареене на кожата и псориазис (човешки кератиноцити). Изучен е противовъзпалителният потенциал и механизъм на действие на екстракти от растителни култури на *Lavandula angustifolia* L. и *Harpagophytum procumbens* (Burch) и изолираните чисти вещества розмаринова киселина и левкосептозид А при *in vitro* модел на псориазис. Установява се, че Миконозид и калцеолариозид Е изолирани от *in vitro* размножавана *Haberlea rhodopensis* L. проявяват фотопротективна активност и предотвратяват увреждането на човешки кератиноцити от УВ-предизвикан оксидативен стрес чрез активиране на ядрения транскрипционен фактор 2, свързан с ядрен фактор E2 (NRF2).

С практическа важност във връзка със застаряване на населението и нарастване ролята на anti-ageing терапията са проучванията при *C. elegans* върху екстракти и чисти вещества за повлияване молекулярните механизми на дълголетие. Намерено е, че икариин подобрява устойчивостта към стрес и удължава продължителността на живот чрез механизъм, зависещ от инсулино-подобна сигнализация при нематоди. Тези данни са изключително интересни с оглед водещата роля на инсулиновата резистентност в процеса на стареене и туморигенеза.

В авторската справка д-р Л. Михайлова очертава и бъдещи насоки в научно-изследователската си дейност на базата на досегашния опит и настоящите позиции, което показва бъдещ потенциал за академично развитие. В сътрудничество с департамента по Имунология към ИМикБ-БАН, ЦРСББ и международни партньори продължаване проучванията върху екстракти и чисти молекули при моделни системи на човешки адипоцити, кератиноцити, фибробласти и *C. Elegans* и търсене активност против затлъстяване, митохондриално увреждане и УВ-предизвикано стареене на кожата, както и потенциал за удължаване продължителността на живот и намаляване на възрастово-обусловените метаболитни нарушения. В сътрудничество с ИОХЦФ-БАН – комбиниране на различните платформи за метаболомика като ЯМР, ВЕТХ комбинирана с маспектрометри за проучване промените в метаболома на растителни екстракти и на моделни организми (като *C. elegans*) при различни условия – физиологични, стареене, стрес и експериментално третиране. Научно-приложни изследвания в областта на фармацевтичните биотехнологии в сътрудничество с ЦРСББ – биосинтез, изолиране и пречистване на стопанско значими растителни метаболити и разработване на биотехнологични процеси за създаване на нови продукти за козметиката и за лечение на метаболитни нарушения и затлъстяване.

VI. Заключение:

Цялостната професионална дейност, научният опит и постижения и реализираните теоретико-приложни приноси на д-р Лилия Владимировна Михайлова (Василева), ми дават основание убедено да дам положително становище относно хабилитирането ѝ. Общият брой точки според показателите на НАЦИД е **7130.43**. Считаю, че кандидатурата ѝ **напълно изпълва и надхвърля задължителните и допълнителни условия и наукометрични критерии за заемане на академичната длъжност „Доцент”, които са в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Правилника на Института по Микробиология при БАН.**

Д-р Лилия Владимировна Михайлова (Василева) се очертава като трудолюбив, прецизен и задълбочен научен работник с високи научни постижения и отличия, специалист-фармаколог и преподавател с изградени умения и добра перспектива за по-нататъшно академично развитие и обогатяване на научно-изследователската и преподавателската дейност на Института по Микробиология при БАН, Департамент Биотехнология, Лаборатория Метаболомика, Пловдив.

29.07.2024 г.
Пловдив

Подпис :
/проф. М. Орбецова/