

РЕЦЕНЗИЯ

ОТ ПРОФ. Д-Р МИЛКА МИЛЧЕВА МИЛЕВА

Ръководител на лаборатория „Модификатори на биологичния отговор и патогенеза на вирусните инфекции“ - Институт по микробиология „Стефан Ангелов“ – БАН

Относно: конкурс за академичната длъжност "Доцент" по област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина от ЗРАСРБ, обявен в ДВ бр. 28 от 02.04.2024 г. за нуждите на Департамент по „Биотехнология“, Лаборатория „Метаболомика" ИМикБ – БАН.

Настоящата рецензия е изготвена в съответствие със Заповед № I - 57/23.04.2024 г. на Директора на Институт по микробиология „Стефан Ангелов“ – БАН (ИМикБ) по решение на Научния съвет на ИМикБ, протокол № 2 от 26.03.2024 г., според които съм включена в научното жури на конкурс, обявен в Държавен вестник бр. 28 от 02.04.2024 г.

Кандидат(и): гл. ас. д-р Лилия Владимирова Михайлова – единствен кандидат

Прегледът на документите показва, че процедурата по разкриване и обявяване на конкурса е спазена. Представеният комплект материали е в съответствие с изискванията на Глава IV, Раздел IV. Условия и ред за заемане на академичната длъжност „Доцент“ от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Института по Микробиология „Стефан Ангелов“ при Българска Академия на Науките и включва всички необходими документи.

Познавам бегло кандидатката по конкурса; нямам общи публикации с нея и не съм в конфликт на интереси, съгласно закона.

КРАТКИ БИОГРАФИЧНИ ДАННИ ЗА КАНДИДАТА

Лилия Владимирова Михайлова (Василева) е родена на 20 Юни 1988, в гр. Пловдив. През 2013 г. завършва Медицински Университет Пловдив, Фармацевтичен факултет, Пловдив и придобива магистърска степен по Фармация. Още като студентка, тя участва в студентски обмен в рамките на програма ERASMUS в Неймеген (Холандия). В периода 2013 - 2016 г. специализира "Анализ на лекарствени средства" под ръководството на проф. Данка Обрешкова. През 2017 г. защитава дисертация на тема в Катедра Фармакология и клинична фармакология при Медицински факултет на Медицински университет - гр. Пловдив под ръководството на Проф. д-р Дамянка Гетова-Спасова.

В периода 2016 - 2018 г. работи като асистент в Катедра Фармакология и лекарствена токсикология при Фармацевтичен факултет на Медицински университет - Пловдив. През 2018 г. печели конкурс за Изследовател - постдокторант в Център по Растителна Системна Биология и Биотехнология, Пловдив. От 2021 г. до сега е главен асистент в Департамент "Биотехнология", Лаборатория Метаболомика към Институт по Микробиология „Стефан Ангелов“ - Пловдив.

ОЦЕНКА НА ПРЕДСТАВЕНИТЕ МАТЕРИАЛИ В КОНКУРСА

В настоящия конкурс д-р Михайлова представя списък с 37 научни труда.

Представените публикации са разпределени по групи показатели съгласно изискванията на ЗРАСРБ в съответното професионално направление, както следва: 25 публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация, от които 12 по показател В и 12 по показател Г. В таблицата по показател Г са включени и 13 публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни толове.

Научната тематика, която кандидатката развива, е в областта на молекулярна фармакология, фармацевтична биотехнология и биологична активност на природни продукти. Нейните интереси са насочени към социално значими заболявания и съвременните подходи за тяхната превенция и фармакотерапия. Д-р Михайлова и екипът ѝ са единствените работещи у нас с предклинични модели на затлъстяване *in vitro* при човешки адипоцити и *in vivo* при нематоди от вида *Caenorhabditis elegans*. Със своята експертиза тя участва активно в подготовката на проектни предложения, планирането и извършването на експерименти по различните научни тематика, разработвани в лаборатория Метаболомика.

Публикационната активност на д-р Михайлова напълно отговаря на изискванията за израстване на академичния състав. Заслужава да се отбележи и фактът, че кандидатката има публикации в Q1 позиционирани международни списания с висок импакт като Food Frontiers, Phytochemistry Reviews, Biomedicine & Pharmacotherapy, International Journal of Molecular Sciences и др.

ОСНОВНИ НАУЧНИ ПРИНОСИ

Научните приноси на гл. ас. д-р Лилия В. Михайлова са в областта на молекулярната фармакология на затлъстяване, дълголетие и стареене на кожата с фокус върху механизмите на действие на природни вещества от растителен произход.

Огромните мащаби, които затлъстяването придобива през последните десетилетия, както и неблагоприятните прогнози за развитие на този глобален проблем, определят актуалността и практическото значение на научната тематика, която д-р Михайлова разработва. В работата си тя търси алтернативи за разрешаване на този проблем. Изследванията са многопластови, комбинативни, като чрез съвременни аналитични подходи се цели идентифициране на растителни вторични метаболити с активност срещу затлъстяване и преждевременно стареене, както и определяне техния молекулен механизъм на действие. В допълнение, д-р Михайлова оценява възможността за потенциални синергични взаимодействия при включването на природни молекули в хибридни комбинации с установени лекарствени средства.

Основните приноси от изследователската дейност гл. ас. д-р Лилия В. Михайлова са в следните направления:

- Адаптиране на предклинични модели на затлъстяване *in vitro* при човешки адипоцити и *in vivo* при *Caenorhabditis elegans*;
- Анти-обезогенен потенциал и механизъм на действие на растителни екстракти и чисти вещества;

- Обогаляване на основните познания за ролята на инхибирането на фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) / протеин киназа В (АКТ), като основен в комплексните молекулярни сигнални пътища засегнати при затлъстяване;
- Оценка на екстракти и чисти вещества за повлияване молекулярните механизми на дълголетие при *C. elegans*;
- Адаптиране на предклинични модели на псориазис и УВ предизвикано стареене на кожата *in vitro* при човешки кератиноцити;
- Оценка на имунорегулираща активност и потенциал за приложение при хроничен стрес на екстракти и чисти вещества от адаптогенни растения;

В своята изследователска работа, кандидатката прилага широк набор и умело съчетаване на конвенционални и класически с модерни експериментални подходи за разработване на нови експериментални моделни системи при провеждането на предклинични изследвания. 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. Въведена и оптимизирана е моделна система за оценка на анти-обезогенен потенциал на организмово ниво при нематоди от вида *Caenorhabditis elegans*. Тези моделни системи предоставят възможности за оценка на потенциала на голям брой (природни) вещества и задълбочен анализ на сложната мрежа от молекулярни сигнални пътища, които са нарушени при затлъстяване.

Проведен е скрининг за анти-адипогенен ефект на широк панел екстракти от лечебни растения при човешки адипоцити. Проявилите най-изразена активност са подложени на метаболитно профилиране, базирано на ядрено-магнитно резонансна (ЯМР) спектроскопия и високо-ефективна течна хроматография. Предложен е механизъм на действие за екстракт от *Ononis spinosa* L. и чистите вещества ононин и маакияин при модел на затлъстяване върху човешки адипоцити. При третиране им с розмаринова киселина е установена анти-адипогенна и противовъзпалителна активност, опосредствана от потискане на липогенезата, активиране на липолизата, намаляване в нивата на ключовите транскрипционни фактори (PPAR γ) и CCAAT/enhancer-binding protein alpha (C/EBP α).

Предложен е механизъм на действие за екстракт от *Alchemilla monticola* Oriz. и нейните вторични метаболити астрагалин и кверцитрин при модел на затлъстяване на човешки адипоцити. Екстракт от цариче (*A. monticola*) изразено потиска фосфоинозитид-3-киназа (PI3K)/протеин киназа В сигналния път при човешки адипоцити. Тази активност не се наблюдава при самостоятелното приложение на чистите вещества астрагалин и кверцитрин. Установено е, че бетулинова киселина, характерна за екстракт от хинап, проявява анти-адипогенно действие върху този сигнален път при *in vitro* модел на затлъстяване на човешки адипоцити и респективно регулира инсулин-медираното липидно натрупване при *C. elegans*, подложени на високо-глюкозна диета. Определен е противовъзпалителния потенциал и е предложен механизъм на действие на екстракти от биотехнологично получени растителни култури от *Lavandula angustifolia* L. и *Harpagophytum procumbens* (Burch.) DC. ex Meisn и изолирани от тях чисти вещества розмаринова киселина и левкосептозид А при *in vitro* модел на псориазис, предизвикан чрез комбинация от възпалителни цитокини. Стандартизиран екстракт от златен корен (*Rhodiola rosea* L.) влияе ползотворно върху обучението и паметта както при здрави, така и при плъхове, подложени на скополамин-индуцирана амнезия и модел на хроничен стрес. Доказано е, че салидрозид и куркумин показват имуномодулаторен, противовъзпалителен и анти-депресивен ефект при

плъхове. Комбинацията от двете вещества е обещаващ терапевтичен подход за третиране на хроничен стрес и лека до умерена депресия.

Публикациите, представени за участие в конкурса за доцент, са в областта на обявения конкурс, а именно област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина. В справката за изследователската работа на гл. ас. д-р Лилия В. Михайлова са отбелязани 6 бр. приноси, с чиято формулировка съм напълно съгласна. Надлежно са описани и **НАСОКИТЕ ЗА НЕЙНАТА БЪДЕЩА РАБОТА**. Те са естествено продължение на проведената до тук изследователска работа и перспективите са тяхното задълбочаване. Като конкретните планове могат да бъдат най-общо очертани, както следва:

➤ Фармакология и биохемометрика основните области на научен интерес включват оценка на фармакологичния потенциал на екстракти и чисти молекули при моделни системи на човешки адипоцити, кератиноцити, фибробласти и *Caenorhabditis elegans*; корелации на метаболитни профили с активност против затлъстяване, митохондриално увреждане и УВ-предизвикано стареене на кожата; и потенциал за удължаване продължителността на живот и намаляване на възрастово-обусловените метаболитни нарушения.

➤ Метаболомика и метаболитно профилиране – комбиниране на различните платформи за метаболомика като ЯМР, ВЕТХ, комбинирана с маспектрометрия с цел по-пълно изясняване на промените в метаболома както на растителни екстракти, така и на моделни организми при различни условия физиологични, стареене, стрес и експериментално третиране; използване на методи за функционален метаболомен анализ като например оценка на промените в липидния метаболизъм.

➤ Научно-приложни изследвания в областта на фармацевтична биотехнология – биосинтез, изолиране и пречистване на стопанско значими растителни метаболити;

➤ Разработване на биотехнологични процеси за създаване на нови продукти за козметиката (на база ендемични и застрашени растителни видове и техни *in vitro* системи) и против затлъстяване и свързаните с него метаболитни нарушения.

ОТРАЖЕНИЕ НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ НА КАНДИДАТА В БЪЛГАРСКАТА И ЧУЖДЕСТРАННАТА ЛИТЕРАТУРА

В настоящия конкурс д-р Михайлова участва с 37 публикации с общ импакт фактор 130.96, от които 19 са публикувани в списания от Q1 за съответната научна област, в 13 от тях тя е водещ или кореспондиращ автор. Научната продукция на кандидатката е публикувана в реномирани научни списания, което напълно обяснява броя на получените цитирания над 400 цитата в Скопус, като са изключени самоцитатите. Индексът на Хирш е 12.

Представени са над 30 участия на международни научни форуми, 8 участия в национални и международни проекти. Ръководител е на 1 национален проект и координира научният екип от ИМикБ по проект PlantaSYST.

През 2020 г. получава Награда „Млад фитохимик“ от Българско Фитохимично Сдружение за постижения при предклинични изследвания, свързани с разкриване потенциала на природни съединения като средства против затлъстяване.

През 2023 г. д-р Лилия В. Михайлова е сред тримата номинирани за награда „Питагор“ за най-добър млад учен в областта на Науките за живота и медицината. Тя е член на екипа, получил Годишна награда за високи научни постижения на ИМикБ в началото на 2024 г.

ОБЩА ОЦЕНКА ЗА СЪОТВЕТСТВИЕТО НА КАНДИДАТА НА ЗАДЪЛЖИТЕЛНИТЕ ИЗИСКВАНИЯ НА ЗРАСРБ

Съгласно представената справка за изпълнение на минималните изисквания на ЗРАСРБ и тези на ИМикБ БАН, гл. ас. д-р Лилия Владимирова Михайлова надхвърля националните и специфичните изисквания за заемане на академичната длъжност „Доцент“, както следва:

По показател А - 50 точки със защитена докторска дисертация,

По показател В - от изискванията на ЗРАСРБ са представени 12 статии в квартал Q1, с общ импакт фактор 87.66, а сумата от точките е **134.17** при изискуеми 100;

По показател Г д-р Михайлова представя 12 статии, публикувани в списания с квартал Q1; 2 в квартал Q2; 1 в квартал Q3 и 1 в квартал Q4, с общ импакт фактор 43.30. Сумата от точките е **264.36**, при изискуеми **200**;

По показател Д - **6525** точки от изискуеми 50;

По показател Е **156.90** точки, като за АД "Доцент" не се изискват точки по този показател.

Общ брой точки **7130.43** при изискуеми **400**.

КРИТИЧНИ БЕЛЕЖКИ – забелязват се някои дребни технически неточности, които не намирам за съществени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализът на научно-изследователската дейност на гл. ас. д-р Лилия Владимирова Михайлова показва, че тя е изцяло в областта на обявения конкурс. Получените резултати са оригинални, актуални и с обществена значимост. Приносите имат значим фундаментален характер, а също и ясно очертана практическа насоченост - те разкриват възможности и перспективи за нови изследвания по изключително актуален глобален проблем - затлъстяването.

Научно-изследователската дейност на кандидатката надвишава няколкократно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ, Правилника на БАН, както и Институт по микробиология „Стефан Ангелов“ - БАН. Представените материали и резултати напълно съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на Институт по микробиология „Стефан Ангелов“ БАН. С оглед на всичко изложено по-горе смятам, че гл. ас. д-р Михайлова е изграден изследовател, с ярък научен профил.

Като член на научното жури по обявения конкурс **давам положителна оценка и убедено препоръчвам на членовете на почитаемото жури да гласуват за избирането на гл. ас. д-р Лилия Владимирова Михайлова на академичната длъжност „Доцент“ по професионално направление 7.1 Медицина за нуждите на Департамент по Биотехнология, Лаборатория „Метаболомика“ на Институт по микробиология „Стефан Ангелов“ – Българска Академия на Науките.**

05.08.2024

София

Изготвил рецензията:

/ Проф. Милка Милева /

На основание
чл. 2 от ЗЗЛД