

# СТАНОВИЩЕ

от чл. кор., проф., дтн. **Алберт Иванов Кръстанов**

Ръководител катедра "Биотехнология" на Университет по хранителни технологии  
(УХТ) - Пловдив

на дисертационен труд за присъждане на научната степен „**доктор**“ по направление 5.11.  
Биотехнологии (Технология на биологично-активните вещества)

*Автор:* маг-фарм. **Мартина Стоянова Савова**

*Тема на дисертационния труд:* „Механизми на модулиране процесите на затлъстяване при *in vitro* модел на човешки адипоцити чрез прилагане на биологично-активни молекули“

## 1. Общо представяне на процедурата и дисертанта

Мартина Стоянова Савова е родена на 10 август 1994 в гр. Пловдив. През 2019 г. завършва Медицински университет в Пловдив с квалификация магистър по фармация и от същата година е докторант по направление 5.11. Биотехнология в Българска Академия на Науките, Институт по Микробиология, Лаборатория по Метаболомика, Пловдив с научен р-л проф. Милен Георгиев. Автор и съавтор е на 14 научни публикации. Цитирания: 176 (без автоцитирания до 06.06. 2021 забелязани в Scopus). *H*-индекс: 7 (Scopus). Общ Импакт Фактор: 84.71 (Scopus). **Впечатляващо!** Мартина Стоянова е представила всички необходими документи съгласно ЗРАСРБ и правилника на ИМ при БАН.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на заседание на НС на ИМ при БАН (Протокол №46/25.05.2023).

Изследванията включени в дисертационния труд са финансирани в рамките на проект PlantaSYST (SGA No 739582 и FPA No. 664620) по програма „Хоризонт 2020“ на Европейския Съюз, и проект BG05M2OP001-1.003-001-C01, финансиран от Европейски Фонд за Регионално Развитие чрез оперативна програма „Наука и Образование за Интелигентен Растеж“.

## 2. Актуалност на тематиката

Представената ми за становище дисертация е посветена на един актуален и изключително интересен проблем, отнасящ се за прилагане на *in vitro* платформа за оценка на ефекта на растителни екстракти и техни метаболити върху функцията и физиологията на мастните клетки, като основни структурни единици на мастната тъкан, и модулиране на възпалителния им отговор. Избраната тема на дисертацията представлява несъмнен интерес от научна и приложна гледна точка поради нарастващата необходимост от създаването на клетъчно-базирана моделна система за изучаване на затлъстяването, което би дало и допълнителна възможност за изграждане на хипотеза за конкретен молекулярен механизъм на действие.

Растенията са естествени източници на структурно разнообразни биологично-активни молекули, чиито потенциал за контрол на затлъстяването не е проучен достатъчно подробно. Структурирането на експериментален подход, комбиниращ молекулярна фармакология, етно-фармакология и фитохимичен анализ би позволило детайлно изясняване на терапевтичния потенциал на екстракти от лечебни растения и определяне на чисти молекули с биологична активност при затлъстяване.

### **3. Познаване на проблема**

От представената ми за рецензиране дисертация мнението ми относно познаването на проблема е отлично. Дисертантката познава в детайли проблематиката, за което мога да съдя по представената библиография, която е изключително подробна. Обзорът и дискусиата са написани професионално и подробно като позволяват поетапно навлизане в детайлите на тематиката. Заглавието отразява лаконично целта и същността на проведените изследвания. В изложението ясно е очертана актуалността и необходимостта от това изследване в светлината на съвременната концепция за терапия на затлъстяването като социално значим фактор. В дисертацията се цитират и дискутират съвременни хипотези и мнения по въпроса. Допълнителен фокус е направен и относно нивото на съвременните молекулярно-генетични изследвания в областта. С всичко казано до тук считам, че дисертантката познава в детайли проблема което ми дава правото да я определя като специалист в областта.

### **4. Методика на изследването**

Въз основа на прецизно проведените изследвания и критичното съпоставяне на получените резултати за първи път е проучено влиянието на екстракти от *Z. jujuba* (хинап), *P. aviculare* (пача трева), *P. hydropiper* (водно пипериче) и техни вторични метаболити върху процесите на адипогенеза и натрупване на липиди *in vitro* в модел на човешки адипоцити и валидирането на ефекта на най-обещаващите сред получените метаболити в *in vivo* модел на затлъстяване при нематоди от вида *C. elegans*.

В настоящия дисертационен труд е адаптиран за първи път в България модел на затлъстяване при човешки адипоцити. Дори само този резултат е достатъчен за да бъдат високо оценени научните и приложни приноси на дисертацията. Извършен е скрининг за повлияване на адипо-генезата и липолизата на екстракти от лечебни растения, използвани в билкови комбинации за лечение на метаболитни нарушения, както и на избрани природни съединения. Прецизно структурираната експериментална платформа позволява изследване за анти-адипогенна активност и установяване на молекулярния механизъм на действие на природни молекули.

Представеният материал показва, че изпълнението на експерименталната работа е било добра школа за методическата подготовка на докторантката и в този смисъл е изпълнено предназначението на докторантурата като образователна степен.

## 5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Докторантката познава в детайли съвременното състояние на проблема и обширната литература по въпроса. В увода на дисертационния труд тя навлиза в проблемите, към които представената научна разработка е насочена, като изтъква тяхната важност и необходимостта от разработване на дисертационната тема. В текста присъстват многобройни таблици и графики, които създават прегледност и информативност на данните от изследването. Проучването на литературата изминава пътя от базисните към конкретните аспекти на научната проблематика по темата на дисертацията. Компетентно са разгледани въпроси, включващи важна информация по отношение на засегнатата проблематика в представения дисертационен труд.

По отношение на формулираните приноси от дисертантката искам да изразя мнението си, че приносите с научно-фундаментален характер са с оригинален характер но също така остават отворени за провеждане на допълнителни изследвания в областта. Тоест предоставят възможност работата да продължи и се развива в различни по специфични насоки от извършените изследвания което считам за допълнителна положителна страна в представената дисертация. Резултатите от настоящия труд предоставят детайлна механистична информация за молекулярните пътища, засегнати при третиране с избрани растителни екстракти и чисти природни молекули. След подробен анализ на получените данни, се сформират бъдещи насоки за продължаване на работата в научното направление на молекулярна фармакология на затлъстяване.

Държа да подчертая, че експерименталната част от дисертационния труд е обемиста, задълбочена и прецизно изпълнена научна разработка с научни и научно-приложни приноси. Получените резултати и умелата им интерпретация убедително показват, че докторантката е методически и информационно подготвен изследовател. Като цяло дисертационният труд представлява добре обосновано, комплексно и завършено научно изследване със значими научно-приложни приноси.

По отношение на формулираните приноси с научно-приложен характер, използваните методични подходи се вписват много точно в контекста на научната разработка и спецификата на изследваните модели. Получените данни за молекулярния механизъм на действие на бетулиновата киселина, могат да послужат като основа за разработване на продукт(и) за контрол на телесното тегло и профилактика на затлъстяването.

Считам, за значими приносите с научно-фундаментален характер тъй като практически те разкриват определени търсения формулирани от докторантката като различни цели в направленията в които са проведени изследванията, а именно: установена е анти-адипогенната активност на екстракти от листна маса от *Z. jujuba* и надземни части от *P. aviculare* и *P.*

*hydropiper* в *in vitro* модел на затлъстяване при човешки адипоцити; определени са молекулярните пътища, участващи в механизма на анти-адипогенно действие на апигенин, бетулинова и маслинова киселина в адипоцити; охарактеризиран е ефекта на розмаринова киселина при SGBS адипоцити върху адипогенеза и липолиза, както и върху експресията на възпалителни фактори по време на адипоцитната диференциация; доказано е, че инхибиторният ефект върху липидните депа при приложение на бетулинова киселина (10  $\mu$ M) е свързан със стимулиране на експресията на *nhr-49* и *acs-2*, докато в концентрация от 50  $\mu$ M бетулиновата киселина повлиява гени, свързани с липидната хидролиза и действието на десатуразите при *C. Elegans*; установен е ефектът на бетулинова киселина върху експресията на микроРНКи, чиито таргетни гени, участват в процесите на липолиза и липогенеза при *C. elegans*.

Дисертацията е добре построена методично, изпълнена е прецизно на високо ниво с използване на разнообразни методи и с добре обработени и коректно представени резултати. Изпълнението се отличава с ясен и терминологично точен език. Дисертационния труд съдържа 131 страници, 2 таблици и 31 фигури с по няколко (4-6, а в някои случаи 14) панела. В библиографията са включени заглавия основно от последните 10 години.

## **6. Преценка на публикациите и личния принос на дисертанта**

Списъкът на публикациите приложени към процедура за придобиване на научна степен „доктор“ включва 6 публикации в международни списания. Квартилите на публикациите са отчетени съответно метриката на научните издания реферирани във Scopus Scimago Journal Rank (SJR) <https://www.scimagojr.com/journalrank.php>, където 4 (!) от публикациите представени от дисертанта са с Q1. Резултат, с който много малко докторанти могат се гордеят и, който много ясно показва високото ниво на проведените изследвания и получените резултати. Считам за основен личният принос на докторантката съдейки по факта, че във всички от посочените публикации дисертанта е водещ или втори автор. Следователно основна част от приносите на Мартина Савова са нейно лично дело.

## **7. Автореферат**

Авторефератите със своето съдържание отразяват точно и разкриват основните моменти и идеи в дисертационния труд. В представените автореферати на български и на английски език са представени най важните резултати от проведеното изследване. Представеният автореферат е изготвени според съответните изисквания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на маг. Мартина Савова е едно действително мащабно, задълбочено и оригинално научно изследване с фундаментален и иновативен характер, което притежава безспорни и значими за теорията и науката достойнства. Научният труд притежава много висок научен и познавателен ефект с безспорни приноси и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на ИМ на БАН. Поради гореизложеното, както и поради изследователските качества на докторантката, давам своята положителна оценка за проведеното изследване и представеният дисертационен труд. С убеденост предлагам на специализираното научно жури да присъди на маг. **Мартина Стоянова Савова**, научната степен „доктор“ по направление 5.11. Биотехнологии (Технология на биологично-активните вещества).

17. 07. 2023 г.

Пловдив

Изготвил становището: .....

(Проф. д-н. Алберт Кръстанов)