

СТАНОВИЩЕ

От чл.кор., проф. д-н АЛБЕРТ ИВАНОВ КРЪСТАНОВ

Върху дисертационен труд със заглавие “МОДУЛИРАНЕ НА МЕХАНИЗМИТЕ ЗА УДЪЛЖАВАНЕ ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТТА НА ЖИВОТА ПРИ *CAENORHABDITIS ELEGANS* ЧРЕЗ ИЗПОЛЗВАНЕ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИ ВЕЩЕСТВА“, представен от **Моника Николаева Тодорова** за присъждане на образователна и научна степен “Доктор” по направление 5.11. Биотехнологии (Технология на биологично-активните вещества)

Тематиката на дисертационния труд е изключително актуална — и то не само в научен, но и в социален и икономически план. Бих казал, че дисертацията удря точно в десетката по отношение на времето и нуждите. Темата е в центъра на съвременните биомедицински изследвания, има ясно изразен както научен, така и приложен аспект и отговаря на очакванията на научната общност за интердисциплинарни подходи (биотехнологии, фармакология, хранене, стареене). Дори след 5-10 години тази работа няма да звучи старомодно, защото фундаменталните въпроси за стареенето си остават.

Дисертантката познава в детайли проблематиката, за което мога да съдя по представената библиография, която е изключително подробна. Обзорът и дискусиите 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 здравословно стареене и дълголетие 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.

Трудът е изключително наситен. Веднага прави впечатление, че докторантката не е тръгнала по лесния път на тестване на едно-две съединения, а е изградила цялостна стратегия. Работата е структурирана добре, като се започне от чисто вещество (икариин), премина се през растителен екстракт и функционална храна (нар) и се стигне до сложен комбиниран продукт (ADAPT-232). Това показва задълбочен прочит на литературата и усещане какво има смисъл да се изследва. Стегнато и ясно е очертан проблема със застаряващото население и парадокса – живеем по-дълго, но не непременно по-здравословно. Добре е обоснован изборът на *C. elegans*, като са посочени конкретните му предимства (кратък цикъл, консервативни сигнални пътища).

Целите са формулирани много конкретно и ясно. Фигура 1 е сполучлива – нагледно обобщава цялата експериментална стратегия. Задачите са логично подредени – от подбор на методи, през тяхното усвояване, до конкретните експерименти. Показва, че е свършена огромна методологична работа, която често остава невидима. Оценявам, че не се опитва да вкара всичко в една цел, а спокойно изброява отделните направления.

По отношение на методологията – поздравления! Адаптирани са и са валидирани редица сложни техники – от ЯМР профилиране, през различни стресови модели, до проследяване на ядрена транслокация при трансгенни щамове. Това е сериозна експериментална работа. Моделът с 2% глюкоза за митохондриална дисфункция звучи особено полезен за бъдещи изследвания. 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.

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. Бих открил изследванията върху сок и екстракт от листа на нар. Това е най-силната част според мен. Ефектите са последователни – удължава живот, намалява липиди, подобрява стрес отговора. Данните за митохондриалния мембранен потенциал и маса са технически трудни за получаване и са много информативни. Най-ценното според мен е показването на кръстосаната регулация между HLH-30/TFEB, DAF-16 и SKN-1. Това не е тривиално и надгражда съществуващата литература. Двойният мутант MIR13 е добър ход за потвърждаване ролята на AMPK и SIRT1. При сок от нар е повече от интересно – ефектът върху продължителността на живота е само при най-високата доза, но функционалните показатели (движение, стрес) се подобряват и при по-ниски. Това е реалистично – не всяка "функционална храна" трябва драстично да удължава живота, за да има смисъл. Подобрява качеството на стареене. Съжалявам, че няма повече молекулярни данни тук (например защо точно тази доза работи), но разбирам, че обемът на работа е голям.

Дисертационният труд се отличава с научно-фундаментални и научно-приложни приноси, свързани с изследването на природни продукти и тяхното въздействие върху процесите на стареене и дълголетие. В рамките на изследването е потвърдена значимостта на моделния организъм *C. elegans* като надеждна и интегративна експериментална система за анализ на биологичната активност на природни съединения с потенциален геропротективен ефект. Изяснени са механизмите на действие на икариина, като е установен неговият хорметичен характер и участието му в регулацията на инсулин/инсулиноподобната сигнализация и hsf-1. За първи път е показана ключовата роля на транскрипционния фактор HLH-30 в медирането на геропротективния ефект на екстракт от листа на нар, в координация със сигналните пътища на SKN-1 и DAF-16. Освен това е анализирано влиянието на сок от нар върху физиологични показатели, асоциирани със стареенето при *C. elegans*, както и потенциалът на ADAPT-232 да въздейства върху процесите на стареене чрез модулиране на митохондриалната функция и метаболитната хомеостаза.

Изследването има и съществена приложна стойност, тъй като е разработена и интегрирана експериментална платформа за функционална оценка на природни продукти с потенциално влияние върху стареенето и продължителността на живота при *C. elegans*. Получените резултати относно геропротективните свойства на ADAPT-232 създават предпоставки за разширяване на неговото приложение отвъд контрола на стреса и физическото натоварване, включително като възможна интервенция за поддържане на метаболитния баланс и митохондриалното здраве. Допълнително е адаптиран и валидиран модел на

митохондриална дисфункция чрез индуциране на митохондриален стрес посредством високовъгледхидратен прием при *C. elegans*, който може да бъде използван за оценка на ефективността на различни метаболитно-насочени интервенции.

В заключение, дисертационният труд има принос както чрез предоставянето на нови механистични сведения за влиянието на природните продукти върху процесите на стареене, така и чрез създаването на интегративна експериментална платформа с широки възможности за бъдещи изследвания. Постигнатите резултати потвърждават виждането, че насоченото въздействие върху основните биологични механизми на стареенето посредством природни съединения е реалистичен и научно аргументиран подход за удължаване на периода на здравословен живот, като същевременно поставят основа за последващи молекулярни и клинични проучвания в областта на геронтологията и фитотерапията. Дисертацията не остава само в абстрактната наука. ADAPT-232 е комерсиален продукт, а сокът от нар е широко достъпна функционална храна. Идеята, че нещо, което човек може да си купи от магазина или аптеката, би могло да има реален геропротективен ефект, е много привлекателна и за широката публика, и за индустрията. Екстрактът от листа на нар пък е пример за *upcycling* — използване на страничен продукт (листа, които иначе отиват за отпадък) за ценна суровина. Това също е модерна и устойчива посока.

Публикационната активност на докторантката е едно от най-силните места в цялата дисертация. Това не е просто "изпълнение на формалното изискване" за докторантура, а сериозна научна продукция, която би била гордост за много по-опитни изследователи. Публикациите са **отлични**. Те самостоятелно биха били достатъчни за покриване на изискванията за докторска степен в повечето европейски университети. В българския контекст това е безспорно силен показател. Общият импакт фактор от **20.1** за три статии е впечатляващ за една докторантура. В България, където подобни показатели все още се възприемат като висок стандарт, това без съмнение е отличие. Дори в международен план — за период от 2-3 години работа — това е много добра продуктивност. Разпределението също е сполучливо: една обзорна (показва широта на познанията), две експериментални с различна насоченост (икариин, екстракт от нар). Жалко, че експериментите със сока от нар и ADAPT-232 не са оформени като отделни публикации — съдейки по обема на данните, вероятно има материал за още една-две статии в процес на подготовка. Но това е само догадка.

Авторефератът със своето съдържание отразява точно и разкрива основните моменти и идеи в дисертационният труд, представя най-важните резултати от проведеното изследване и е изготвен според съответните изисквания.

Имам и два въпроса относно бъдещи насоки:

1. Коя от четирите интервенции (икариин, PGL, PGJ, ADAPT-232) според вас има най-голям потенциал да премине към тестове при бозайници (например мишки) и защо? Какви биха били следващите ви изследвания?
2. Митохондриална дисфункция: Възстановявате митохондриалния потенциал при глюкозен модел с ADAPT-232. Това означава ли, че продуктът би бил полезен при диабет тип 2 или метаболитен синдром? Или е по-скоро профилактичен?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на **Моника Николаева Тодорова** е едно действително мащабно, задълбочено и оригинално научно изследване с фундаментален и иновативен характер, което притежава безспорни и значими за теорията и науката достойнства. Отличава се с:

- Методологична дълбочина - комбинацията от фенотипни анализи, генна експресия, ядрена транслокация, митохондриални функционални тестове и метаболитно профилиране е впечатляваща за една докторантура.
- Логична структура - от просто съединение към сложни смеси, от ефект към механизъм.
- Публикационна активност - три статии Q1 – това говори само за себе си.
- Релевантност - работи с актуални концепции – хормезис, митохондриална функция, TFEB, адаптогени.

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. **Моника Николаева Тодорова**, научната и образователна степен „Доктор” по направление 5.11. Биотехнологии (Технология на биологично-активните вещества).

Пловдив
24.05.2026

Подпис:
(проф. Алберт Кръстанов)