

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р **Николина Михайлова Михайлова**, Лаборатория по имунохистохимия и имунопатология, Департамент по имунология, Институт по Микробиология „Стефан Ангелов“, БАН

избрана за член на Научното жури със Заповед № I-63/28.04.2026 г. от Директора на Институт по Микробиология

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

Автор: Моника Николаева Тодорова

Тема: „Модулиране на механизмите за удължаване продължителността на живота при *Caenorhabditis elegans* чрез използване на биологично активни вещества“

Научен ръководител: проф. д-р Милен Георгиев;

по област на висше образование 5. Технически науки, **Направление:** 5.11 „Биотехнологии“, **Докторска програма:** „Технология на биологично активните вещества“

1. Общо описание на представените материали

Автор на дисертационния труд е Моника Николаева Тодорова – докторантка в редовна форма на обучение към Лаборатория „Метаболомика“ на Департамент „Биотехнология“, Институт по микробиология, БАН, с научен ръководител проф. д-р Милен Георгиев

Представеният за разглеждане комплект материали на хартиен носител и в електронен вариант е в съответствие с изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на БАН за прилагане на ЗРАСРБ и отговаря на критериите на Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Институт по микробиология „Стефан Ангелов“ при БАН за придобиване на образователна и научна степен „доктор“.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Моника Николаева Тодорова е родена на 4 май 1994 г., в гр. Бургас. През 2018 г., Моника завършва Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“ с квалификация магистър по Молекулярна биология и биотехнологии. През 2021 г. е назначена на длъжност Молекулярен биолог и биотехнолог в Лаборатория „Метаболомика“ на Департамент „Биотехнология“ към Институт по микробиология по проект № 739582 PlantaSYST, град Пловдив. През 2022 г. е зачислена като редовен докторант по направление 5.11. Биотехнология, Технология на биологично активните вещества в Институт по Микробиология, БАН, Лаборатория по Метаболомика.

3. Актуалност и значимост на тематиката в дисертационния труд

Дисертационният труд адресира един от най-значимите демографски и биомедицински проблеми на съвременното общество – прогресивното застаряване на населението и факта, че продължителността на живота в добро здраве (*healthspan*) не нараства пропорционално на общата продължителност на живота (*lifespan*). В световен мащаб продължителността на живота достигна 73,3 години през 2024 г., което е увеличение с 8,4 години спрямо 1995 г. Прогнозата е броят на хората на 60 и повече години в световен мащаб да се увеличи от 1,1

през 2023 г. до 1,4 милиарда до 2030 г. Тази тенденция е особено очевидна и бърза в развиващите се региони. Тази демографска промяна има значителни последици за общественото здраве. Изготвянето на стратегии за поддържане на здравето през целия живот и превенция на заболяванията може значително да намали риска от развитие на незаразни и хронични заболявания, включително сърдечни заболявания, инсулт и рак, както и функционални увреждания. С нарастващата средна продължителност на живота в глобален мащаб, се увеличава и честотата на възрастово-свързаните заболявания, което прави разбирането на молекулните механизми на стареенето критично важно за разработването на нови терапевтични стратегии. Изследването на процесите на стареене и факторите, които ги повлияват, е централен въпрос в молекулярната биология, геронтологията и биомедицината.

Използваната за изготвянето на дисертацията моделна система е широко утвърден модел в изучаването на стареенето поради своя кратък жизнен цикъл, добре характеризирана генетика и висока степен на консервативност на ключови сигнални пътища, оксидативен стрес и автофагия. Особено актуален аспект на дисертацията е фокусът върху природни продукти от растителен произход, които биха могли да модулират клетъчни и молекулни процеси, свързани със стареенето. Този подход е в съответствие със съвременните тенденции в фармакологията и нутригеномиката, които са насочени към идентифициране на вещества с потенциал за удължаване на здравословния живот, а не само на общата продължителност на живота. Практическата значимост на изследването се изразява в потенциала за трансляция на получените резултати към по-висши организми, включително човека. Много от откритията, направени при *Caenorhabditis elegans*, са послужили като основа за по-нататъшни изследвания в областта на възрастово-свързаните заболявания като невродегенеративни, метаболитни и онкологични състояния.

Предоставения ми за рецензия дисертационен труд разглежда тематика, която е не само научно обоснована и модерна, но и с висока степен на интердисциплинарност и приложимост, което я прави много актуална и значима в съвременния контекст на биомедицинските и биотехнологичните изследвания.

4. Целесъобразност на поставените цели и задачи

Целта на настоящата работа е да се оцени геропротективния потенциал на подбрани природни продукти върху ключови физиологични и молекулярни маркери на стареенето. За постигане на поставената цел са формулирани 8 задачи. Представена е фигура, която обобщава експерименталната стратегия използвана в настоящия труд, което прави изключително добро впечатление и дава яснота за нивото на познаване на проблема и зрялост на научния подход.

5. Познаване на проблема

Литературният обзор е много добре структуриран с логическа последователност на изложението. Впечатлението е за много добре познаване на съвременното състояние на изследваните от докторантката проблеми. Литературният обзор е разделен на пет подраздела, всеки от които разглежда различни аспекти от разработката. Включени са 1 таблица и 10 надлежно цитирани цветни изображения. В литературния обзор и дискусията са използвани над 270 литературни източници от които, повече от 70% са от последните 5-6 години.

6. Методика на изследването

Методологията която е използвана при разработката на дисертационния труд е ясно дефинирана и обоснована. Използвани са стандартизирани и валидирани методи – биотехнологични методи за получаване на растителни екстракти, ядрено-магнитен резонанс за фитохимичен анализ; подходи за отглеждане и проследяване на фенотипа на кълби червеи, методи за анализ на генната експресия и за проследяване на устойчивостта към оксидативен и термичен стрес и измененията в липидния метаболизъм и др. Методите са подробно описани и позволяват възпроизвеждане. Прави впечатление дълбочината на молекулярните изследвания. Трудът не се ограничава само до проследяване на фенотипната преживяемост на моделната система. Чрез използването на мутантни щамове (напр. *daf-2*, *sir-2.1*, *aak-2*) и GFP-маркирани транскрипционни фактори (*HLH-30*, *DAF-16*, *SKN-1*) са локализирани и доказани конкретните сигнални пътища на действие.

7. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационния труд е стандартно структуриран според изискванията и съдържа следните раздели:

- ❖ Заглавие
- ❖ Съдържание
- ❖ Използвани съкращения и символи
- ❖ Въведение – 2 страници
- ❖ Литературен обзор – от 55 страници включващи 5 подраздела разглеждащи Старееене; Дълголетие; *Caenorhabditis elegans* като моделна система; Подходи за забавяне на стареенето и удължаване на живота; Природни продукти и биологично активни вещества за дълголетие; Обзорът е илюстриран с 1 таблица и 10 надлежно цитирани цветни изображения.
- ❖ Цел и задачи – 2 страници представящи добре формулирана цел с поставени 8 задачи и визуализация на експерименталната стратегия в дисертационния труд.
- ❖ Материали и методи – 10 страници, с описание на използваните химикали и реагенти, чисти вещества, антитела и китове; описание на използваните щамове на експерименталния модел; подробно описание на използвани методи: Получаване на екстракт от листна маса от *P. Granatum*; Екстракция на сок от плодовете на *P. Granatum*; Ядрено-магнитно-резонансна (ЯМР) спектроскопия; Култивиране на *C. elegans* и третиране; Фенотипни показатели – двигателна активност; Фенотипни показатели – репродуктивен капацитет; Морфологични показатели; Оценка на жизненост; Проследяване на продължителност на живота; Анализ за хемотаксис; Модели на стрес – топлинен и оксидативен стрес; Оцветяване на липидни натрупвания; Колориметрично количествено определяне на триглицериди; Изследване на митохондриална динамика; Експресия и клетъчна локализация при трансгенни щамове; Конфокална микроскопия и анализ на данни; Полимеразна верижна реакция в реално време (RT-qPCR) на иРНК; Имуноблот анализ за определяне експресията на протеини; Статистически анализ;
- ❖ Резултати – 37 страници, 10 таблици и 18 комплексни фигури съдържащи графики и снимки с много добро качество.
- ❖ Дискусия – включваща 15 страници синтезирана и обобщена информация от получените резултати в дисертационния труд, както и две авторски фигури представящи молекулярни механизми на действие.

- ❖ Изводи – 1 страница, 6 на брой напълно отговарящи на получените резултати и в съответствие с поставените цели и задачи
- ❖ Приноси – 1 страница- предстанени са приноси с научно-фундаментален характер и приноси с научно-приложен характер.
- ❖ Библиография – използвани са над 270 литературни източника.

8. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Формулирани са общо 8 на брой приноси разделени на Приноси с научно-фундаментален характер (5 на брой) и Приноси с научно-приложен характер (3 на брой).

Приноси с научно-фундаментален характер:

1. Демонстрирана е ефективността на моделната система *C. elegans* като интегративна платформа за изследване на природни продукти с потенциал за модулиране на стареенето и дълголетието на организмово ниво.

2. Установена е хорметичната природа и механизъмът на действие на икариин, включващ модулиране на инсулин/инсулиноподобната сигнализация и *hsf-1*.

3. За първи път е идентифицирана ролята на транскрипционния фактор HLH-30 като ключов медиатор на геропротективния ефект на екстракта от листа на нар, в координация с SKN-1 и DAF-16.

4. Охарактеризиран е ефектът на сок от нар върху свързаните със стареенето физиологични прояви при *C. elegans*.

5. Установен е потенциалът на ADAPT-232 да повлиява процесите на стареене чрез модулиране на митохондриалната функция и метаболитната хомеостаза.

Приноси с научно-приложен характер:

1. Интегрирана е експериментална платформа за функционална оценка на потенциала на природни продукти върху процесите на стареене и дълголетие при нематоди от вида *C. elegans*.

2. Получените данни за геропротективния ефект на ADAPT-232 могат да послужат като основа за неговото пренасочване от продукт за контрол на стреса и физическото натоварване към интервенция с възможно приложение за подържане на метаболитния баланс и митохондриално здраве.

3. Адаптиран и валидиран е модел на митохондриална дисфункция чрез индуциране на митохондриален стрес посредством високовъглероден прием при *C. elegans*, приложим за оценка на ефективността на метаболитно-насочени интервенции.

9. Преценка на публикациите по дисертационния труд

То темата на дисертацията има публикувани три статии в реферирани международни научни списание (всички в Q1), с общ IF 20,1. Във всички посочени публикации Моника Тодорова е първи автор. В Scopus се откриват 17 цитирания при изключване на автоцитатите. По време на дисертацията си, Моника Тодорова е представила резултатите от дисертационния труд на 5 международни научни форума чрез 3 устни доклада и 4 постерни презентации.

10. Автореферат

Авторефератът към дисертационния труд на Моника Тодорова отразява основните резултати, постигнати в дисертационния труд и отговаря на всички общоприети изисквания в Правилника за прилагане на закона за развитието на академичния състав в Република България (ППЗРАСРБ) за изготвянето му.

11. Критични забележки и препоръки

Нямам забележки по същество. Всички коментари и предложения направени при предварителната защита са отразени в крайната версия на дисертацията.

Имам следните въпроси към докторантката:

1. Има ли данни за сортово разнообразие по отношение на фитохимичния профил и съдържанието на биологично активни вещества в листата/плода на нара? Ако съществуват такива различия, как те биха били отразени при евентуално стандартизиране на продукт за приложение при хора?
2. Продуктът ADAPT-232 е търговски достъпен продукт за хора. Въз основа на вашите данни за протективния му ефект срещу митохондриална дисфункция, индуцирана от висока глюкоза при *C. elegans*, какви биха били теоретичните еквивалентни дози за хора и виждате ли потенциал за приложението му като адювантна терапия при метаболитен синдром или захарен диабет тип 2?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН. Разработката има висок потенциал за последващи приложни изследвания в областта на превантивната медицина, разработването на нови хранителни добавки и стратегии за забавяне на свързаните с възрастта дегенеративни процеси при по-висши организми и човека.

Представеният дисертационен труд по категоричен начин **доказва**, че Моника Николаева Тодорова **притежава** задълбочени теоретични знания и практически умения за самостоятелно планиране и провеждане на научно изследване.

Въз основа на изложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, и **предлагам на уважаемото жури да присъди на Моника Николаева Тодорова образователната и научна степен „Доктор“ в направление 5.11 Биотехнологии.**

07.06.2026г.

Рецензент:

(доц. д-р Николина Михайлова)