

РЕЦЕНЗИЯ

от

Проф. д-р Милена Георгиева

Българска Академия на Науките, Институт по Молекулярна Биология „Акад. Румен Цанев“, Лаборатория по Молекулярна Генетика, Епигенетика и Дълголетие, член на научното жури съгласно Заповед № I-63/28.04.2026 г.

на

Дисертационен труд на тема: „**Модулиране на механизмите за удължаване продължителността на живота при *Caenorhabditis elegans* чрез използване на биологично активни вещества**“, за придобиване на образователната и научна степен „ДОКТОР“ от Моника Николаева Тодорова, Българска Академия на Науките, Институт по Микробиология „Стефан Ангелов“, Департамент „Биотехнология“, Лаборатория „Метаболомика“

Област на висше образование: 5. Технически науки

Професионално направление: 5.11. Биотехнологии

Докторска програма: Технология на биологично активните вещества

Научен ръководител: проф. д-р Милен И. Георгиев

1. Общо описание на представените материали

Със Заповед № I-63/28.04.2026 г. на директора на Института по Микробиология „Стефан Ангелов“ при Българската Академия на Науките съм определена за член на научното жури по процедура за защита на дисертационен труд на тема „Модулиране на механизмите за удължаване продължителността на живота при *Caenorhabditis elegans* чрез използване на биологично активни вещества“ за придобиване на образователната и научна степен „ДОКТОР“ в област на висше образование 5. Технически науки, професионално направление 5.11. Биотехнологии, Докторска програма „Технология на биологично активните вещества“.

Представеният комплект документи е подготвен съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и правилника за неговото прилагане. Включени са дисертационен труд, автореферат на български и английски език, научни публикации, документи за изпълнение на индивидуалния учебен план, справка за научната продукция, декларации за оригиналност и всички останали необходими материали за провеждане на процедурата. Представената документация е пълна, коректно оформена и ми позволява да направя обективна оценка на дисертационния труд и научните постижения на докторанта.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Моника Николаева Тодорова е млад изследовател с ясно изразени научни интереси в областта на биотехнологиите, фитохимията и биологията на стареенето. През 2018 г. завършва магистърска степен по специалност „Молекулярна биология и биотехнология“ в Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“. От 2022 г. е докторант в Института по микробиология „Стефан Ангелов“ към Българската академия на науките, Лаборатория „Метаболомика“, в рамките на докторска програма „Технология на биологично активните вещества“, под научното ръководство на проф. д-р Милен И. Георгиев.

В хода на докторантурата си развива задълбочени познания и практически умения в областта на молекулярната биология на стареенето, използвайки моделния организъм *Caenorhabditis elegans* за изследване на механизмите, регулиращи продължителността и качеството на живота. Професионалното ѝ развитие е последователно и тясно свързано с научноизследователската дейност. В периода 2021–2024 г. работи като молекулярен биолог и биотехнолог по проекта PlantaSYST към Българска академия на науките, а от 2024 г. заема академичната длъжност „асистент“ в Институт по Микробиология – БАН.

Общата научна продукция на Моника Тодорова включва 13 публикации в международни научни издания, индексирани в авторитетни научни бази данни, с общ импакт фактор 78.8 и h-индекс 4. Участвала е като изследовател в шест национални и международни научноизследователски проекта, което свидетелства за активното ѝ включване в научната дейност и способността ѝ да работи в интердисциплинарна и международна научна среда. Членството ѝ в Българското фитохимично сдружение и Европейското фитохимично дружество допълнително потвърждава нейната ангажираност към професионалната научна общност.

Представените научни резултати, публикационна активност и участие в научни проекти очертават профила на добре подготвен млад изследовател с ясно изразени научни интереси, изградени експериментални компетентности и последователно академично развитие. Натрупаният опит и постигнатите до момента резултати ми дават основание да оценя много положително нейната научноизследователска дейност и да считам, че тя притежава необходимите качества и потенциал за успешно бъдещо развитие като самостоятелен учен.

3. Актуалност на тематиката и познаване на научната проблематика

Стареенето представлява един от най-значимите биологични процеси, които определят качеството на живот и развитието на редица социалнозначими заболявания. Съвременната геронтология се фокусира не само върху удължаването на живота, но и върху подобряване на здравословната му продължителност чрез въздействие върху ключови молекулярни механизми, отговорни за клетъчната хомеостаза, адаптацията към стрес и метаболитния баланс.

В този контекст докторантът Моника Тодорова демонстрира задълбочени познания относно основните регулаторни процеси, които определят стареенето при еукариотни организми, включително инсулин/IGF-свързаната сигнализация,

механизмите на клетъчен стресов отговор, автофагията, оксидативния стрес и хорметичните адаптивни реакции. Тя показва ясно разбиране за ролята на тези процеси като взаимосвързана регулаторна мрежа, контролираща клетъчното оцеляване и дълголетието.

Особено впечатление прави способността ѝ да интегрира концепции и подходи от различни научни области като молекулярна биология, биотехнологии, фитохимия, фармакология и геронтология, и да ги прилага в единна концептуална рамка за анализ на биологично активни вещества с потенциално геропротективно действие. Този интердисциплинарен подход свидетелства за високо ниво на научна компетентност, аналитично мислене и задълбочено разбиране на изследваната проблематика.

4. Методика на изследването

Използваният експериментален подход е съвременен, добре структуриран и напълно съответства на поставените цели. Подбрани за анализ са разнообразни природни продукти от растителен произход, включително пренилираният флавоноид икариин – основен вторичен метаболит на *Epimedium brevicornum* Maxim., екстракти от листна маса и сок от *Punica granatum* L., както и комбиниран продукт, съдържащ стандартизирана смес от адаптогенни растения *Rhodiola rosea*, *Schisandra chinensis* и *Eleutherococcus senticosus*. Научният фокус на докторанта е насочен към детайлен анализ на тяхното биологично действие, като ефектите са оценени чрез съвременни генетични и физиологични подходи в моделната система *C. elegans*. Приложени са тестове за изследване на продължителност на живота, устойчивост към оксидативен и термичен стрес, анализ на физиологични показатели за здравословно стареене и изследвания върху мутантни линии на *Caenorhabditis elegans*.

Това прави подходът особено ценен и позволява проследяване ролята на сигналните пътища DAF-2/DAF-16, HSF-1, SKN-1 и HLH-30. Подбраните методи са приложени коректно и дават възможност за получаване на надеждни и статистически обосновани резултати.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд на Моника Тодорова е разработен в актуалната и бързо развиваща се област на биологията на стареенето и геронтологията, която през последните години се утвърди като едно от най-перспективните направления в съвременните биомедицински изследвания. Разработката е посветена на оценката на потенциала на природни продукти и биологично активни вещества да модулират процесите на стареене и дълголетие чрез използването на утвърдения моделен организъм *Caenorhabditis elegans*.

Дисертационният труд е структуриран по класическия академичен модел и съдържа всички необходими раздели, осигуряващи логическа последователност и яснота на изложението. Написан е на 163 страници. Онагледен е с 31 фигури и 12 таблици. Цитирани са 271 литературни източника.

Представеният литературен обзор демонстрира задълбочено познаване на съвременното състояние на научния проблем и обхваща широк спектър от въпроси,

свързани с молекулярните механизми на стареенето, концепцията за здравословно дълголетие, ролята на еволюционно консервативните сигнални пътища и приложението на *C. elegans* като модел за изследване на геропротективни интервенции. Особено положително впечатление прави способността на докторанта да синтезира голям обем информация и да я представи критично, като ясно очертава нерешените научни въпроси и необходимостта от разработване на нови подходи за модулиране на стареенето.

Поставената цел е ясно формулирана и е логично развита чрез осем конкретни задачи, които обхващат както методологичното изграждане на експерименталната платформа, така и цялостното изследване на ефектите на различни природни продукти върху физиологични, метаболитни и молекулярни показатели на стареенето. Следва да се подчертае, че част от задачите имат не само изследователски, но и значим методологичен характер, свързан с внедряване и адаптиране на съвременни експериментални подходи за проследяване на ядрена транслокация на транскрипционни фактори, анализ на митохондриална динамика и разработване на модел на митохондриална дисфункция при *C. elegans*.

Методичният подход се характеризира с висока степен на комплексност и интердисциплинарност. В изследването са приложени широк набор от съвременни експериментални техники, включително фенотипни анализи, тестове за продължителност на живота, модели на оксидативен и термичен стрес, анализ на двигателна активност и репродуктивен капацитет, флуоресцентна и конфокална микроскопия, проследяване на субклетъчна локализация на белтъци, RT-qPCR анализ на гена експресия, имуноблот анализ, количествено определяне на липиди и триглицериди, както и ЯМР-базирано метаболитно профилиране. Всички използвани методи са адекватно подбрани спрямо поставените цели и позволяват получаването на надеждни и статистически обосновани резултати.

Особено висока оценка заслужава интегрирането на молекулярни, физиологични и метаболитни показатели в единна експериментална рамка, което позволява значително по-задълбочено интерпретиране на наблюдаваните ефекти. Това е важен аспект, тъй като съвременните изследвания в областта на стареенето все по-често изискват системен подход и оценка на множество взаимосвързани биологични процеси.

Първата експериментална част е посветена на изследването на икариин – пренилиран флавоноид, изолиран от *Epimedium brevicornum*. Докторантът убедително показва, че веществото удължава продължителността на живота и подобрява устойчивостта към стрес при *C. elegans*, без да оказва неблагоприятно влияние върху жизнеспособността, невросензорната функция или репродуктивния капацитет. Особено ценни са данните, демонстриращи зависимостта на наблюдаваните ефекти от сигналната ос DAF-2/DAF-16 и участието на транскрипционния фактор HSF-1. Получените резултати предоставят убедителни доказателства за хорметичен механизъм на действие на икариина и разкриват нови аспекти от неговия геропротективен потенциал.

Втората тематична линия на изследването е свързана с екстракт от листна маса на *Punica granatum*. Извършеното метаболитно профилиране чрез ЯМР спектроскопия представлява важна предпоставка за стандартизиране и характеристика на изследвания

растителен продукт. Получените резултати убедително показват, че екстрактът подобрява устойчивостта към оксидативен и термичен стрес, удължава продължителността на живота и оказва благоприятно влияние върху липидната хомеостаза и митохондриалния интегритет. Особено значими са данните, доказващи координираното участие на транскрипционните фактори DAF-16/FOXO, SKN-1/NRF2 и HLH-30/TFEB. Използването на див тип и мутантни щамове на *C. elegans*, и проследяването на ядрена транслокация на съответните белтъци значително повишава убедителността на направените изводи.

Третата част на дисертацията разглежда потенциала на сок от плодове на *Punica granatum* като функционална храна с геропротективни свойства. Получените резултати показват подобряване на двигателната активност и функционалното състояние на организма, както и положително влияние върху някои показатели на здравословното стареене. Макар ефектът върху продължителността на живота да е по-умерен в сравнение с останалите изследвани продукти, резултатите допринасят за по-пълното разбиране на биологичната активност на различните продукти от нар и потенциалното им приложение в стратегии за насърчаване на здравословното остаряване.

Особено интересни са резултатите, свързани с адаптогенния продукт ADAPT-232. Докторантът успешно разработва и валидира модел на митохондриална дисфункция, индуцирана чрез високовъглероден режим, който използва за оценка на потенциала на продукта да противодейства на метаболитно обусловени нарушения. Получените данни показват, че ADAPT-232 подобрява митохондриалната функция, възстановява нарушената липидна хомеостаза и повлиява благоприятно редица показатели, свързани със стареенето. Тези резултати разширяват съществуващите познания за биологичната активност на адаптогените и откриват перспективи за бъдещи транслационни изследвания.

Научната дискусия е добре структурирана и демонстрира способност за критичен анализ и интерпретация на резултатите в контекста на съвременната научна литература. Докторантът убедително свързва получените данни с известните механизми на регулация на стареенето и формулира обосновани заключения относно молекулярните механизми на действие на изследваните природни продукти. Прави впечатление доброто разбиране на сложните взаимовръзки между клетъчния стресов отговор, митохондриалната функция, метаболитната хомеостаза и продължителността на живота.

6. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Дисертационният труд съдържа редица оригинални научни резултати с фундаментално и приложно значение, които обогатяват съществуващите познания в областта на биологията на стареенето и геронтологията.

На първо място следва да бъде отбелязан приносът, свързан с успешното интегриране и утвърждаване на моделната система *Caenorhabditis elegans* като експериментална платформа за функционална оценка на природни продукти с потенциално геропротективно действие. В рамките на дисертационния труд са адаптирани и внедрени комплексни методологични подходи за проследяване на

физиологични, метаболитни и молекулярни маркери на стареенето, което значително разширява възможностите за бъдещи изследвания в тази област.

Съществен научен принос представлява доказването на хорметичния механизъм на действие на икариина и разкриването на участието на сигналните пътища DAF-2/DAF-16 и HSF-1 в медирането на неговите ефекти върху дълголетие и устойчивостта към стрес. Получените резултати предоставят нови данни за молекулярните механизми на действие на този биологично активен флавоноид и допринасят за по-доброто разбиране на ролята на хормезата като универсален механизъм на адаптация и здравословно стареене.

Особено значим и оригинален принос е идентифицирането на HLH-30/TFEB като централен регулатор на геропротективното действие на екстракта от листа на *Punica granatum*. За първи път е демонстрирано координираното участие на HLH-30, SKN-1 и DAF-16 при реализиране на наблюдаваните ефекти върху продължителността на живота, устойчивостта към стрес и митохондриалната функция. Тези резултати разширяват съществуващите представи за регулаторните мрежи, контролиращи процесите на стареене.

Научна стойност имат и данните, свързани със сока от *Punica granatum*, които показват благоприятно влияние върху двигателната активност и функционалните показатели на здравословното остаряване. Макар тези резултати да имат предимно описателен характер, те допълват общата картина относно потенциала на различни продукти от нар като източник на геропротективни молекули.

Сред значимите приноси следва да се открият и резултатите, свързани с адаптогенната комбинация ADAPT-232. За първи път е показано, че този стандартизиран продукт притежава потенциал да повлиява процесите на стареене чрез въздействие върху митохондриалната функция и метаболитната хомеостаза. Разработеният и валидиран модел на митохондриална дисфункция при *C. elegans* представлява самостоятелен методологичен принос с потенциал за широко приложение при бъдещи изследвания на геропротективни интервенции.

Получените резултати имат не само фундаментална научна стойност, но и значителен приложен потенциал. Те създават научна основа за последващи предклинични и транслационни изследвания върху природни продукти и растителни екстракти като възможни средства за поддържане на метаболитното здраве, подобряване на устойчивостта към стрес и насърчаване на здравословното стареене. В този смисъл дисертационният труд има принос към развитието на съвременната геронтология и към търсенето на научно обосновани стратегии за удължаване на периода на живот в добро здраве.

7. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Резултатите от дисертационния труд са публикувани в три научни статии в международни списания от първи квартал (Q1), сред които Food Frontiers, International Journal of Molecular Sciences и Phytomedicine. Това са престижни международни издания с висок импакт фактор и добра научна видимост. Общият импакт фактор на

публикациите, с които докторантът участва в конкурса, надхвърля 20, а към момента за тях са регистрирани 17 цитирания. Тези показатели са напълно достатъчни и надхвърлят минималните национални изисквания за придобиване на образователната и научна степен „ДОКТОР“.

8. Лично участие на докторанта

Моника Тодорова е първи автор във всички публикации, свързани с дисертационния труд, което е категорично доказателство за нейния съществен принос към проведените изследвания. От представените материали и начина на интерпретация на резултатите е видно, че тя е участвала активно във всички основни етапи на научната работа от планиране на експериментите, провеждане на изследванията, обработка и анализ на резултатите, до подготовка на публикациите и оформяне на дисертационния труд.

Считам, че представените резултати са в значителна степен плод на нейния личен труд и научна инициатива.

9. Автореферат

Авторефератът е изготвен съгласно установените изисквания и коректно отразява структурата, съдържанието, основните резултати, изводите и приносите на дисертационния труд.

10. Критични бележки, препоръки и въпроси

Нямам съществени критични забележки към дисертационния труд.

Единствената ми препоръка е в бъдещи изследвания да бъде разширен транслационният аспект на получените резултати чрез включване на клетъчни модели от бозайници или допълнителни функционални анализи, които биха позволили още по-прецизна оценка на потенциала на изследваните природни продукти за приложение при висши организми. Тази препоръка по никакъв начин не намалява научната стойност на представения труд.

Към докторанта бих отправила два въпроса, които целят да задоволят моето академично любопитство:

1. В дисертационния труд демонстрирате участие на няколко еволюционно консервативни регулаторни оси, включително DAF-16/FOXO, SKN-1/NRF2, HLH-30/TFEB и HSF-1. На базата на получените резултати може ли да се предположи съществуването на общ координиращ механизъм, който интегрира действието на различните природни продукти върху процесите на стареене, и кой от изследваните транскрипционни фактори според Вас заема централно място в тази регулаторна мрежа?

2. Като се има предвид високата степен на еволюционна консервативност на изследваните сигнални пътища, кой от тях бихте определили като най-перспективна молекулна мишена за разработване на бъдещи геропротективни интервенции при бозайници и човека, и какви са основните аргументи в подкрепа на този избор?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният дисертационен труд на Моника Николаева Тодорова съдържа оригинални научни резултати и приноси с фундаментално и приложно значение в областта на биотехнологиите и биологията на стареенето. Изследването е актуално, методологично издържано и демонстрира високо ниво на научна компетентност.

Дисертационният труд показва, че докторантът Моника Тодорова притежава задълбочени теоретични знания и практически умения в професионално направление 5.11. Биотехнологии, както и способност за самостоятелно провеждане на научни изследвания.

Въз основа на изложеното убедено давам своята ОТЛИЧНА оценка на представения дисертационен труд и предлагам на уважаемото Научно жури да присъди на Моника Николаева Тодорова образователната и научна степен „ДОКТОР“ в област на висше образование 5. Технически науки, професионално направление 5.11. Биотехнологии, докторска програма „Технология на биологично активните вещества“.

На докторанта пожелавам много академични успехи и вдъхновение по пътя на академично израстване, в което не се съмнявам.

Дата: 06.06.2026 г.

София, България

Рецензент:

.....

/проф. д-р Милена Георгиева/