

СТАНОВИЩЕ

От проф. Магдалена Спасова Кондева-Бурдина, дф, ERT

Катедра “Фармакология, фармакотерапия и токсикология“,

Фармацевтичен факултет при МУ-София

ОТНОСНО: дисертационен труд на тема: *„Изследване на анти-обезогенен потенциал на екстракти от *Alchemilla monticola* Opřz и *Ononis spinosa* L. за контрол на затлъстяване в ин витро и ин vivo модели*”, представен за защита за присъждане на образователна и научна „Доктор” по направление 5.11. Биотехнологии (Технология на биологично-активните вещества), на инж. Савета Георгиева Младенова, с научен ръководител: проф. д-р Милен Георгиев.

На основание Заповед № I-98/30.06.2026 г., съм определена да изготвя становище според изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИМикБ-БАН.

Кратки биографични данни

Образование

Савета Георгиева Младенова завършва висше образование “Магистър – Инженер-биотехнолог” през 2003 г. в Химикотехнологичен и металургичен университет, гр. София.

Научна продукция

Автор е на 3 научни публикации, свързани с дисертационния труд, в списания в кuartил Q1. Има забелязани 63 цитирания (до 18.06.2026 г.).

Има 7 участия в научни конференции и конгреси.

Научните изследвания, включени в настоящия дисертационен труд са осъществени с финансовата подкрепа 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“.

h-Index = 4 – ВПЕЧАТЛЯВАЩ ЗА ДОКТОРАНТ

Трудов стаж

От Март 2026 – до сега: работи като мениджър качество, изследователска и развойна дейност в “Си 7 Комерсиал” ЕООД.

От Септември 2022 до Февруари 2026: работи като специалист по система за управление на качеството, „Комак Медикал“ ЕООД, Бизнес сектор: Клинични проучвания I-IV фаза.

От Май 2018 до Септември 2022: работи като Ръководител сектор „Развитие и Иновации“, "БУЛ БИО-НЦЗПБ" ЕООД, Бизнес сектор: Фармация. Изготвяне на доклади от проучвания свързани с биотехнологични лекарствени продукти. Участие в изготвяне на годишни доклади по качеството за ИАЛ и СЗО. Валидиране на методи. Статистическа обработка на резултати от изпитвания с цел поддържане на процесите под статистически контрол.

Актуалност на темата

Разпространението на затлъстяването достига епидемични размери през последните десетилетия, което обуславя и повишена честота на съпътстващите го заболявания, като диабет тип 2, атеросклероза, хипертония, дислипидемия и съответстващо увеличение в разходите за здравеопазване.

Съвременните препоръки за контрол на затлъстяването включват на първо място промени в начина на хранене и двигателния режим. Силно-ограничаващите на калориен прием диети обаче често представляват голямо предизвикателство за пациентите в дългосрочен план и след връщането към нормален калориен прием, организмът навакхва загубеното тегло. Комбинирането на промени в начина на живот с лекарствена терапия подпомага процеса на намаляване на теглото. Одобрените анорексигенни средства, с които разполага медицината понастоящем са ограничени както като брой, така и като механизъм на действие. Революционно, по отношение на постигната загуба на тегло, е въвеждането през 2020 г. в употреба на инкретиновите миметици (първоначално разработени за диабет тип 2) и по-специално glucagon-like peptide-1 (GLP-1) рецепторния агонист семаглутид. Въпреки високата ефективност, която показва семаглутид при пациенти със затлъстяване, по отношение на метаболитния профил и индекса на телесна

маса (ИТМ), се оказва, че има значителен процент пациенти, които не отговарят на тази биологична терапия. Следователно, откриването на безопасна и ефективна терапия срещу затлъстяване е от изключителна необходимост, като се вземат предвид сериозните недостатъци и неблагоприятни странични ефекти, придружаващи одобрените до момента лекарствени средства.

Структура на дисертационния труд

Представеният ми за становище дисертационен труд е структуриран съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав и има всички качества, ДАЖЕ ГИ НАДХВЪРЛЯ, на завършен научен продукт.

В **литературния обзор** се разглежда в детайли проблематиката, свързана с ключовата роля и модулирането на основни сигнални пътища, свързани с адипогенезата, енергийния метаболизъм, междуклетъчната и вътреклетъчната комуникация като възможен нов подход за превенция на наднорменото тегло и затлъстяването. Сред потенциалните молекулярни мишени за повлияване на затлъстяването са главните адипогенни транскрипционни фактори – CCAAT/enhancer-binding protein alpha (C/EBP α) и peroxisome-proliferator activated receptor gamma (PPAR γ), както и регулираните от тях молекулярни участници в липогенезата като sterol regulatory binding protein 1 (SREBP1), fatty acid synthase (FASN) и acetyl-CoA carboxilase. В допълнение, стимулирането на липолизата, е паралелен механизъм, чрез който може да се контролира наднорменото тегло. Друг ключов сигнален път е този на phosphoinositide 3 kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT) каскадата, който участва в множество клетъчни функции, включително диференциация и инсулин-стимулирано усвояване на глюкоза в адипоцитите. В детайли е разгледана и биологичната активност, традиционната употреба и фитохимичната характеристика на *Alchemilla monticola* (цариче) и *Ononia spinosa* (гръмотрън).

Целта на работата е ясно и конкретно формулирана и произтича от заключенията на литературния обзор. За постигането на целта са формулирани 6 конкретни задачи.

Методичният набор включва голямо разнообразие от съвременни *in vitro/in vivo* методи като:

- ЯМР-базирано метаболитно профилиране;
- Полимеразна верижна реакция в реално време на иРНК и микро РНКи;

- Western blot анализ на основни транскрипционни фактори, участващи в липолизата;
 - Nile red оцветяване на натрупаните липидни капки в нематоди.
 - *In vivo* модел на изучаване на фенотипа и липидното натрупване при затлъстяване в нематоди от вида *Caenorhabditis elegans*;
- което дава възможност за висока надеждност на получените резултати.

Създаването на този *in vivo* модел на затлъстяване върху нематоди от вида *Caenorhabditis elegans* е в съответствие с изискванията за намаляване броя на експерименталните животни, т. нар. правило на 3R (reduce, replace, refine).

Резултатите са с оригинален характер, надлежно, коректно и изчерпателно онагледени. Целта е изпълнена успешно и на изключително високо научно ниво.

Получените резултати установяват в детайли ефекта на растителни екстракти и техни метаболити от *Alchemilla monticola* (цариче) и *Ononia spinosa* (гръмотрън) върху функцията и физиологията на мастните клетки, като основни структурни единици на мастната тъкан, и модулиране на възпалителния им отговор. Разработена е констелация от методи и модели, която позволява разкриване възможния молекулярен механизъм на действие на изследваните растения, техните екстракти и метаболити. Инхибирането на PI3K/AKT сигналния път е идентифициран като основен молекулярен механизъм на ефекта на екстракта от цариче върху адипогенезата. Кверцетин значително потиска натрупването на липиди, като липолизата е умерено инхибирана. Анти-обезогенната активност на екстракт от гръмотрън се дължи на индиректно повлияване на молекулярните пътища отговорни за адипогенната диференциация. Установява се, че Ононин проявява анти-адипогенна активност чрез регулиране на SIRT1 и инхибиране на PPAR γ , докато Маакияин инхибира адипогенезата чрез PPAR γ сигнализиране и потиска липогенезата чрез регулиране надолу на SREBP1 и регулираните от него липогенни гени. За първи път е потвърден на организмово ниво при *C. Elegans* потенциала на маакияин да инхибира липидния метаболизъм.

В **обсъждането** на получените резултати, дисертантката е успяла да обобщи получените данни и да ги сравни с наличните в литературата.

Изводите са изложени стегнато и съответстват на поставените цел и задачи. Те отразяват напълно резултатите от проучванията.

Съгласна съм с направените **приноси**, а именно:

С научно-фундаментален характер:

1. Разкрит е потенциала на екстрактът от *Alchemilla monticola* Opiz да инхибира диференциацията и натрупването на липиди в човешки адипоцити, както и ролята на неговите активни компоненти астрагалин и кверцитрин.
2. Определен е ефекта на екстракт от *A. monticola* да потиска ранния етап на адипогенезата в човешките адипоцити чрез инхибиране на активността на PI3K.
3. Дефиниран е модулирания сигнален път отговорен за наблюдавания антиадипоген ефект на екстракт от цариче, а именно PI3K/AKT и нивата на PPAR γ протеина.
4. Установен е двупосочния ефект на астрагалин за регулиране на сигналния път PI3K/AKT при човешките мастни клетки, като критичната концентрация на тази двупосочна регулация е между 10-25 μ M.
5. Доказан е потенциала на маакияин да инхибира адипогенезата чрез PPAR γ /C/EBP α сигнализирането, и липогенезата чрез понижаване на SREBP1 и неговите липогенни гени.
6. Предложен е механизъм на действие за анти-адипогенен ефект на ононин включващ повишаване на SIRT1 и инхибиране на PPAR γ .
7. Определен е потенциала на маакияин да активира молекулярните сигнални пътища, свързани с калориината рестрикция, *aak-2/sir2.1*, и разхода на енергия и липиден метаболизъм, *nhr-49/mdt-15* в *in vivo* модел.

С научно-приложен характер:

Получените данни дават основание да се предположи, че маакияин би могъл да се използва, като естествено съединение с капацитет за имитиране на калорийно ограничение.

Бих искала да изразя отличното си впечатление от детайлния дизайн на проучването и от цялостния прочит на разработката, което потвърждава личния принос на дисертантката към настоящият труд. Дисертационният труд представлява логично планирано и компетентно осъществено научно изследване.

Прави впечатление, че дисертантката е приложила 3 научни публикации, свързани с дисертационния труд, които са в списания с импакт фактор и Q1, като

при 1, импакт фактора е над 7. Това многократно надвишава количествените критерии за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработката на инж. Савета Георгиева Младенова е завършен дисертационен научен труд, **НАДВИШАВАЩ** изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България. Разработеният проблем е много актуален, научно-обоснован и дисертабилен. Оформените резултати и изводи от изследванията са със значим научен принос.

Въз основа на гореизложеното давам отлична оценка на разработката и гласувам **ПОЛОЖИТЕЛНО** за присъждането на образователната и научна степен „ДОКТОР“ по направление 5.11. Биотехнологии (Технология на биологично-активните вещества), на инж. Савета Георгиева Младенова.

07.08.2026 г.

Гр. София

Подготвил становището:

/проф. Магдалена Спасова Кондева-Бурдина, дф, ERT/