

РЕЦЕНЗИЯ

от чл.-кор. проф. д-р Сорен Хайрабедян, дбн

Институт по биология и имунология на размножаването „Акад. Кирил Братанов“, БАН
на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“

Институт по Микробиология „Стефан Ангелов“

Професионално направление: 4.3. „Биологични науки“, докторска програма „Имунология“

Докторант: Благовеста Д. Тодорова

Тема на дисертацията: „Противовъзпалително действие на екстракт от *Crocus sativus* и атаксантин при миши модел на колагеназа-индуциран остеоартрит“

Научни ръководители: проф. д-р Андрей Иванов Чорбанов

доц. д-р Николина Михайлова Михайлова

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали от Благовеста Д. Тодорова е в пълно съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и правилниците на Българската академия на науките, и ИМкБ-БАН. Трудът включва подробна дисертация, автореферат и две публикации в реферирани списания с висок импакт фактор и ранг Q1, и общ ИФ 6,5. Научната активност на кандидата включва участие в 9 научни форума, от които 3 са международни.

Кандидатката Благовеста Д. Тодорова е с интердисциплинарна подготовка и възходяща кариерна траектория, съчетаваща военна, управленска и биомедицинска компетентност. Тя е двукратен бакалавър от НВУ „Васил Левски“ (2012–2017), след което придобива магистърска степен по Биохимия в Софийски университет „Св. Климент Охридски“ (2018–2020). От 2021 г. е редовен докторант по Имунология в БАН. Професионалният ѝ опит включва последователни ръководни длъжности в структури на Българската армия и ранна академична ангажираност като стажант и докторант в департамент „Имунология“ при ИМкБ-БАН. Провела е важни за дисертационния и труд специализации, свързани с работа с експериментални животински модели, и клетъчно и тъканно инженерство. Има много добра езикова подготовка, както и комуникационни и организационни умения. Всичко това предразполага към осигуряване на една стабилна основа за подготовка за самостоятелна научна дейност.

2. Актуалност на темата

Остеоартритът (ОА) е водещо дегенеративно заболяване със значим отпечатък по отношение на общественото здраве, като въпреки това до момента липсва широко призната и приета болест-модифицираща терапия. Настоящият труд се опитва да даде отговор на цяло множество от съществени в клинично отношение въпроси – изследване на динамиката на вродените и придобити

имунни популации в колянната става и системните тъкани до оценката на два природни агента с известни антиоксидантни и имуномодулиращи свойства – алкохолен екстракт от *Crocus sativus* (шафран) и атаксантин (AST). Темата е актуална, а настоящото изследване е навременно, тъй като интегрира модел на *колагеназа-индуциран остеоартрит (CIOA)* с богат набор от клетъчни и хистопатологични изследвания със задълбочено химико-аналитично характеризиране на растителни екстракти, като по този начин полага стабилна основа за трансляция в стандартизирани приложения. Литературната и методична рамка на дисертацията ясно позиционира изследването сред съвременните направления в имунопатологията на ОА и предклиничното тестване на биологично активни продукти.

3. Познаване на проблема

Докторантката демонстрира задълбочено познаване на проблема за остеоартрита, като подрежда литературния обзор от общата патофизиология към конкретните механизми и терапевтични посоки. Проследени са ключови сигнални оси – TGF- β (Transforming Growth Factor- β) и BMP (Bone Morphogenetic Proteins) с техните SMAD-зависими и SMAD-независими разклонения, както и Wnt/ β -катенин, NF- κ B (Nuclear Factor kappa-B) и Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) – в контекста на хондроцитната хомеостаза, субхондралното ремоделиране и възпалителния микросреда на ставата. Този синтез е представен стегнато и прецизно и е подкрепен с актуални механистични зависимости. Литературният обзор интегрира имунологията на ставата чрез разглеждане на вродени и адаптивни ефекторни клетки – синовиални макрофаги и моноцити (вкл. Ly6C-подтипове), неутрофили, дендритни клетки, естествени убийци (NK), В- и Т-лимфоцити – и ги свързва с тъканните процеси формиращи клинични фенотипи (панус, ангиогенеза, фиброза, остеофити), като по този начин изгражда логическа рамка за последващите флоуцитометрични анализи в експерименталната част. Особено ценно е проследяването на връзките между медиаторите на възпалението от активираните макрофаги и тъканните последствия като остеофитообразуване и пр. Така се демонстрира зряло разбиране за това как клетъчните участници и цитокиновите и растежни фактори е проектират върху морфологичните фенотипове на заболяването.

Силно място на обзора е разглеждането на терапевтичните подходи при ОА, включително природни биологично активни вещества. Разделите за *Crocus sativus* и атаксантин осигуряват необходимия контекст за антиоксидантния и противовъзпалителния им потенциал, безопасност и дозови съображения, като подготвят читателя за обоснованата селекция на интервенции в експерименталната част на труда. Тази свързаност между прегледа на знанието и избора на терапевтични кандидати придава вътрешна кохерентност на дисертацията и показва, че докторантката не просто цитира литература, а я използва конструктивно за дизайн на опити и определяне на крайни изходи

Друг важен аспект е сравнителният преглед на животинските модели на ОА, в който е ситуиран *колагеназа-индуцираният остеоартрит (CIOA, collagenase-induced osteoarthritis)* спрямо алтернативи като MIA (*mono-iodoacetate*) и хирургични подходи (например DMM), който позволява адекватно да се защити изборът на CIOA като бърз и възпроизводим модел с ясно разграничими фази (остра, активна, хронична), подходящ за интервенционни проучвания върху имунния ландшафт. Тази подредба показва отличен контрол върху полето и позволява плавен преход от концептуално ниво към конкретните изследователски хипотези на дисертацията.

Литературният обзор обхваща приблизително 24 страници, включва 12 фигури и съдържа ориентировъчно 181 цитирани източника. Този обем е съпроводен от целесъобразен илюстративен

апарат, който улеснява пренасянето на теоретичните интуиции към експерименталния дизайн и формулирането на проверими хипотези.

4. Стил, структура и оформление

Дисертацията е структурирана последователно – Литературен обзор, Цел и задачи, Материали и методи, Резултати, Дискусия, Изводи – с богата и четлива фигуративна част (хистологични панели, схеми на експеримента, флоуцитометрични графики) и систематични таблици. Дисертационният труд е разписан на 129 страници, включва 52 фигури, от които 12 фигури в литературния обзор и 58 фигури в резултатите, както и 2 таблици. Общо са цитирани 243 литературни източника. Резултатите са разписани на 45 страници, а дискусията обхваща 15 страници. Методите са описани възпроизводимо, с достатъчно оперативни детайли (антигенни панели, цветови маркери, условия на оцветяване, статистически тестове), което улеснява повторемостта. Дискусията аргументира интерпретациите без излишно натоварване със спекулации. Текстът като цяло е ясен, с ограничени дребни езикови неточности (напр. „FACS анализ“ вместо „проточна флоуцитометрия“ и пр.), които не компрометират разбираемостта.

5. Кратко съдържание на труда

Цел: Да се анализира терапевтичният потенциал на екстракт от *Crocus sativus* и на *астаксантин* в миши модел на колагеназа-индуциран остеоартрит (CIOA), проследявайки имунологични показатели, тъканни увреждания и симптоматика.

Задачи: (1) комплексен имунологичен анализ на етапите на развитие на ОА; (2) оценка на въздействието на шафрановия екстракт; (3) оценка на въздействието на атаксантин. **Обект и подход:** BALB/c мишки (♂/♀), индукция на CIOA, перорално третиране 30 дни; крайни изходи – проточна флоуцитометрия (FC), ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), хистопатология, тестове за пролиферация (MTT), апоптоза и *ex vivo* остеодиференциация.

Ключови резултати: *Шафранът* при доза от 50 мг/кг телно показва най-добро съотношение доза/ефект: понижава TNF- α (Tumor Necrosis Factor alpha), подпомага IL-4 (Interleukin 4), запазва хрущялната матрица, редуцира патологичната васкуларизация и фиброзата, намалява неутрофилите и благоприятства невъзпалителни моноцити; потиска остеокластогенеза *ex vivo*. *Атаксантинът* оказва имуномодулация с намаляване на популацията на LybC⁺ възпалителните моноцити и увеличаване на LybC⁻ „патрулиращи“ моноцити, редукция на патологични съдове и стимулиране на остеобластна диференциация, с по-умерени клинично-патологични ефекти спрямо шафрана.

4. Анализ на методологията на изследването

Модел и групи. Използван е химически модел на ОА – CIOA – с ясни фази (*остра*: ден 0–7; *активна*: ден 7–20; *хронична*: ден 28–30), което позволява в кратък прозорец да се проследи преходът от възпаление към тъканно ремоделиране и хронична фаза. Разработването е върху **мъжки и женски** животни на 8–10 седмици; за индукция е използвана колагеназа тип IA, с описани буфери и концентрации. Рандомизацията и контролните групи (PBS/маслена контрола) са коректно планирани. **Екстракти и дозиране.** Алкохолният екстракт от *C. sativus* е характеризиран с ядрено-магнитен резонанс и високоефективна течна хроматография (HPLC) – определени са кроцин-1, кроцин-2 и пикрокроцин. Това свързва химико-аналитичния профил със *in vivo* ефектите и е важен

аргумент за стандартизация на растителни продукти. Астаксантинът е прилаган в природна и синтетична форма при ясно описани схеми. *Измервания и панели.* Панелите за проточна цитометрия (FC) покриват В- и Т- лимфоцити, NK, макрофаги, моноцити (Ly6C), неутрофили (Ly6G), дендритни клетки, включително активационни маркери (CD25, CD69) и функционални индикатори за дегранулация (CD107a). ELISA за про- и противовъзпалителни цитокини (TNF- α , IL-6, IL-4). Хистологията включва декалцификация (киселинна и EDTA-методика), диференциални оцветявания (H&E, Толудиново синьо, Сафранин О, Масон Трихром, Von Kossa) и количествени оценъчни скали (васкуларизация, лезии, фиброза, остеофити). Проведени са още МТТ, апоптоза и *ex vivo* остеокластна/остеобластна диференциация (Кристал виолет, Van Kossa). Статистиката е на база t-тест/Ман–Уитни, едно- и двупосочни ANOVA с подходящи пост-тестове; прагове $p < 0,05$; данни като средни $\pm$ SD. *Етика.* Посочени са съответните одобрения и съобразяване с Директива 2010/63/ЕС. Приложените методи са подходящи за целите на изследването и позволяват генериране на оригинални данни.

Резултати, обсъждане и принос

Валидиране на СІОА и патология на ставата. Представени са ясни хистологични критерии за остра, активна и хронична фаза, включително панус, загуба на протеогликани/глюкозаминогликани, ангиогенеза и фиброза; количественото оценяване по утвърдени скали подсилва обективността. Тези находки са в съзвучие с публикуваното валидиране на СІОА (H&E, Толудиново синьо, Сафранин О) и с концепцията за прогресивно ремоделиране на субхондралната кост.

Ефект на *Crocus sativus* (шафран). При дозиране от 50 мг/кг телесно тегло се наблюдава най-благоприятна комбинация от имуномодулиращ и хистопатологичен ефект, изразяваща се в понижени нива на TNF- α и тенденция към повишаване на IL-4, редукция на патологичната васкуларизация, лезиите и фиброзата, частично съхранена хрущялна архитектура, намалено присъствие на неутрофили и пренасочване на моноцитния пул към Ly6C⁻ подтипове („патрулиращи“ моноцити); едновременно с това *ex vivo* се установява потисната остеоκластогенеза и стимулирано костно ремоделиране в благоприятна посока. Химико-аналитичното профилиране, извършено чрез ЯМР и HPLC и позволило идентифицирането на кроцин-1, кроцин-2 и пикрокроцин (при отсъствие на детектируем сафранал), затвърждава причинно-следствената връзка между екстракта и наблюдавания биологичен ефект.

Ефект на астаксантин. Астаксантинът води до намаляване на Ly6C⁺ про-инфламаторните моноцити и увеличение на Ly6C⁻ моноцитите в синовията, намаляване на неутрофили, умерена редукция на макрофагови подтипове и на патологичната васкуларизация; стимулира остеобластна диференциация *ex vivo*. Клинично-патологичният ефект е по-умерен спрямо шафрана, но биологичният ефект върху имунния инфилтрат и ремоделирането е последователен.

Имунофенотипизиране в системни и локални депа: Анализът на имунните клетки е проведен едновременно в локалното депо (синовията и околната ставна тъкан) и в системни депа (слезка и костен мозък), което позволява да се проследи как „централната“ продукция и мобилизация на клетки се отразяват в огнището на възпаление. В хода на остеоартрита се отчита увеличение на продуциращите антитела, представящи антигени и отделящи цитокини В-клетки (CD19⁺), както и на ефекторните Т-клетки (CD3⁺), включително CD4⁺ помощната суб-популация и CD8⁺ цитотоксичната суб-популация. Активацията се потвърждава с маркери като CD25 (IL-2R α) и CD69 (ранна активация). Паралелно NK-клетките – ключови ефектори на вродения имунитет – показват динамика на фенотипа: в ранната фаза доминира „цитотоксичният“ профил (повече дегранулация, измерима чрез CD107a, и по-висока активност на перфорин/гранзими), докато при хроничност се

отчита по-„ефекторен/модулиращ“ профил. Тази смяна съответства на публикуваните профили на имунните клетки при СІОА и осигурява мост между времевата динамика и наблюдаваните тъканни промени.

Неутрофили (LybG⁺): Промени очаквани при СІОА: Ранно и преходно доминиране на неутрофили в синовията с NET-свързани и протеазно/ROS-медиирани увреждания; типичен пик в остра/активна фаза, последван от спад при резолюция. *Установен ефект на шафран* - консистентно понижава неутрофилния товар и „ензимното“ напрежение върху матрикса; корелира с редукция на TNF-α и ангиогенеза и с по-добри хистопатологични индекси. *Установен ефект астаксантин* - понижението е по-умерено; тенденция към по-рано „затихване“ на неутрофилния пик, но с по-слаб структурен принос от този при шафрана.

Моноцити (CD11b⁺; LybC) и макрофаги (F4/80⁺): СІОА: В активната фаза костният мозък рекрутира LybC^{hi} моноцити към синовията; те захранват M1-подобни програми (с отделяне на TNF-α). С резолюцията пулът се пренасочва към LybC^{lo} и M2-подобни ремоделиращи фенотипове. *Шафран:* Ясно изместване от LybC^{hi} към LybC^{lo}, редукция на F4/80⁺ про-възпалителния компонент и потисната остеокластогенеза *ex vivo*; съвпада с ограничаване на фиброза/лезии и запазване на хрущял. *Астаксантин:* Стабилно намаляване на LybC^{hi} / ↑LybC^{lo} с умерено понижаване на макрофаговата активация; по-изразено насочва към костно ремоделиране и остеобластна диференциация, но с по-скромен болест-модифициращ ефект спрямо шафрана.

Дендритни клетки: СІОА: Активирани DC поддържат Т-клетъчния прайминг и поддръжка в синовията и лимфоидните органи; при хронифициране на СІОА – персистираща ко-стимулация. *Шафран:* Оमेкоотява DC-активацията (функционално: по-ниска костимулация и цитокинов отговор), което намалява поддържането на персистираща Т-клетъчна активация. *Астаксантин:* Подобен, но по-умерен ефект върху DC-активацията; допринася за намаляване на активацията по отношение на адаптивния отговор, но без силно пренастройване.

Т-клетки (CD3⁺; CD4⁺/CD8⁺) и В-клетки (CD19⁺): Очаквани ефекти при СІОА: Увеличени ефекторни CD4⁺ и CD8⁺ цитотоксични Т клетки; В-клетъчна експанзия с антиген-представяне и IL-6, подхранващи хронично възпаление. *Ефекти на шафран:* Нормализира Т-клетъчната активация (потиска двойно позитивните CD25 и CD69 ефекторни Т клетки), редуцира ефекторната активация и води В-популацията към профил, приближаващ здравите контроли; съвместимо с резолюция и структурно шадящо ремоделиране. *Астаксантин:* Паралелен, но по-мек имуномодулиращ ефект – частично понижаване на Т-ефекторната активност и регрес на В-експанзията, достатъчни да подпомогнат ремоделирането, но не и да достигнат ефекта на шафрана върху заболяването.

НК клетки (функционално CD107a): СІОА: Ранен цитотоксичен НК профил (висока дегранулация по CD107a), който при хронифициране преминава към ефекторен/модулиращ режим (повече цитокинова регулация, по-малко директна цитотоксичност). *Шафран:* Ускорява превключването към модулиращ НК профил, синхронизиран с пренасочването на моноцитно-макрофаговата ос към LybC^{lo}/M2-подобни фенотипове и с намалена неутрофилна активация. *Астаксантин:* Също насочва към модулиращ НК профил, но с по-бавна кинетика/по-малка амплитуда, съответстваща на по-умерения му общ противовъзпалителен ефект.

Обобщение: И двата агента демонстрират имуномодулация в посока *намален акутен инфламаторен отговор*, което води до *повишена резолюция*, като *шафранът* последователно демонстрира по-силен болест-модифициращ отпечатък на ниво неутрофили → моноцитно-макрофагиална ос → DC/T/B/NK-кл., който се манифестира и с по-добри хистопатологични крайни изходи;

астаксантинът поддържа ремоделирането/остеобластната посока при по-умерен глобален противовъзпалителен ефект.

Дискусията е последователна и добре свързва имунния ландшафт (Ly6C⁺/Ly6C⁻ моноцити, макрофаги M1/M2, NK-субпопулации, Т-клетъчен баланс) с тъканните последици (ангиогенеза, лезии, фиброза, хондрони) и с двата тествани агента. При *Crocus sativus* (50 mg/kg) докторантката коректно извежда конвергентни ефекти—понижен TNF-α, тенденция за IL-4, редукция на неутрофили и пренастройка към Ly6C⁻ моноцити; в синовиата са показани и NK-субпопулации с нарастване на зрелите CD27⁻CD11b⁺ клетки, съответстващи на представените резултати (Фиг. 48f–i). При атаксантина (AST) дискусията аргументира умерен, но последователен имуномодулиращ профил (с намалени Ly6C⁺ клетки и увеличение Ly6C⁻ моноцити; тенденции при макрофаги и неутрофили), съгласуван с показаните графики (Фиг. 60–62) и със заключенията за тъканно ремоделиране. Текстът стъпва върху скорошни предходните публикации (от 2022/2023 год.) и ги разширява с локални (синовиум/костен мозък) анализи, като интерпретацията за NK-клетки и макрофаги е в синхрон със собствените данни и с цитирания контекст. Позоваванията са значителни на брой в дискусийната част, (~ 56), включително към двете свързани статии по процедурата, и към актуална литература от 2023–2024 г.

Изводи посочени от докторантката

В обобщение, авторката демонстрира, че надеждният CIOA-модел (100% индукция) позволява да се установи, че алкохолният екстракт от *Crocus sativus* доза-зависимо ограничава костно-хрущялната деструкция и нормализира имунния профил (съдейки по промените в пролиферацията на спленцитите и съотношенията на клетъчните популации), докато *астаксантинът* повлиява патогенезата, подпомагайки ремоделирането на ставата.

Достоверност и статистическа валидност

Данните са последователни между независимите методологични подходи (FC, ELISA, хистопатология, функционални *ex vivo* тестове), като ефектите при дозиране с 50 mg/kg *C. sativus* се проявяват устойчиво в значителна част от получените резултати. В дисертацията и свързаните публикации са използвани подходящи параметрични и непараметрични статистически тестове, но размерът на извадката често е ограничен (около $n = 5/\text{група}$), а *мерки за големината на ефекта и доверителни интервали* (95% CI) не са докладвани. Препоръчително е в бъдещи изследвания да се включва изчисляване и докладване на *мерки за големината на ефекта* (например Hedges' g или Cliff's δ) и CI за ключовите сравнения, както и да се отбелязват тестовете за нормалност и предварително извършени *анализи на статистическата мощ* за планираните серии.

Установени неточности и препоръки

Има известни неточности в описанието на фиг. 60, текста към фигурата и текста с резултати. Вероятно се касае за техническа грешка при описването на резултатите, но би било добре да се коригира при възможност: (1) в легендата към фиг. 60 се посочва „CD11+“ вместо правилното „CD11b+“, като в текста по същия начин се редуват и двете означения; (2) фигурира фраза „лимфоцитни клетъчни популации“, докато панелите са за „макрофагови/миелоидни популации“; (3) в текста към фигурата са изброени само подточки A–D, но в текста се цитира и панел E (60E), който се намира във фигурата; (4) в текста има несъответствие при описанието на промените в популациите на макрофагите (F4/80, CD11b, Ly6C), означени на фигура 60, както и в текста (напр. текст към фигурата: „(D) F4/80^{hi} Ly6C⁻“, ↔ основен текст: „популацията на макрофагите F4/80^{hi} Ly6C⁺ (Фигура 60D)“). (5) В дискусията за AST на места формулировката „намалена активност на

макрофагите“ звучи силно, докато в резултатите ефектът е *тенденция*, често статистически незначима—препоръчително е да се смекчи езикът (напр. „тенденция към редукция“).

Като цяло, трудът е зрял, методологично солиден и научно убедителен, с ясно дефинирани оригинални и приложни приноси. Стилът и оформлението подпомагат възприемането, а свързването на химико-аналитичен профил с биологичен ефект е особено силна страна.

5. Основни научни приноси

- Създадена е *динамична карта на имунните популации при CIOA в три депа* (синовиум, костен мозък, слезка) с интеграция на активационни маркери и функционални индикатори (CD107a), което допринася за разбирането на клетъчната патогенеза.
 - Извършена е *оценка на доза-отговор* при третиране с шафранов екстракт и е идентифицирана оптимална доза 50 mg/kg с мултикраен ефект (цитокини, хистология, имунни клетки, апоптоза, остео-диференциация).
 - Построена е сравнителна рамка между шафран и астаксантин с *извеждане на биомаркери на отговор* (TNF- α /IL-4; Ly6C; CD107a; ангиогенеза/фиброза/остеофити), полезни за бъдещо предклинично скриниране.
 - Свързани са химико-аналитичните данни (ЯМР/HPLC) с *in vivo* ефектите, което е предпоставка за стандартизация и междупартидна възпроизводимост.
-

6. Оценка на публикациите и личния принос на докторанта

Към дисертацията са налице две реферирани и рецензирани статии в MDPI Life с ИФ 3.2 всяка и ранг Q1: (1) „Collagenase-Induced Mouse Model of Osteoarthritis — A Thorough Flow Cytometry Analysis“ (2022), която установява и детайлизира имунната карта на CIOA; и (2) „*Crocus sativus* Extract as a Biological Agent for Disease-Modifying Therapy of Collagenase-Induced Mouse Model of Osteoarthritis“ (2023), която интегрира химико-аналитично профилиране на екстракта (ЯМР/HPLC) с *in vivo* ефекти и анализ доза-отговор. Двете публикации са пряко свързани с темата и показват способност за генериране и публикуване на оригинални данни, като дисертацията *надхвърля публикуваното* чрез разширени анализи (например НК кинетика и костномозъчни аспекти, допълнителна оценка на апоптоза и количествена хистологична оценка на патологичните промени (морфометрия), оптимална доза 50 mg/kg, остео-диференциация *ex vivo*). Приносът на докторантката е ясно изразен от водещата ѝ роля като първи автор, както и с участия в 9 научни форума. Тези резултати показват високо ниво на научна активност, международно признание и демонстрират готовността на кандидата за самостоятелна изследователска работа.

7. Автореферат

Авторефератът коректно отразява структурата, съдържанието и основните приноси на дисертационния труд. Той включва 93 страници и е илюстриран с 56 фигури, които детайлно визуализират ключовите резултати и подходи. Библиографията съдържа 243 литературни източника

(от дисертационния труд), което подчертава задълбочената теоретична основа на изследването. Представянето е ясно и изчерпателно, съобразено с академичните изисквания.

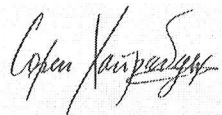
Заклучение

Представеният дисертационен труд е **научно зрял, методологично прецизен и приложно ориентиран**, със съществени оригинални приноси в имунопатологията на СЮА и в предклиничната оценка на природни агенти, подкрепен от химико-аналитична стандартизация на *Crocus sativus*. Резултатите са консистентни през множество независими крайни изходи, а особено силна е интеграцията между имунопрофил, хистопатология и функционални **ex vivo** данни. На това основание формулирам **положителна обща оценка** и подкрепям присъждането на ОНС „Доктор“ на Благовеста Д. Тодорова, като считам че изискванията за присъждане на ОНС „Доктор“ съгласно ЗРАСРБ и правилниците на БАН са напълно покрити. Трудът съдържа оригинални научни приноси и демонстрира задълбочени знания и умения на докторантката.

Считам, че Благовеста Д. Тодорова заслужава присъждането на образователната и научна степен „Доктор“ в професионално направление „Биологични науки“!

Дата:

Изготвил становището:



Чл.-кор. проф. д-р Сорен Хайрабебян, дбн