

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационния труд на проф. д-р Ива Угринова на тема „Обща мишена, различни агенти: фундаменталните уязвимости на туморната клетка като основа за селективно противотуморно действие“, представен за присъждане на научната степен „Доктор на науките“

Рецензент: проф. д-р Румяна Силвиева Миронова, ИМБ-БАН

ОБЩИ СВЕДЕНИЯ ЗА ДИСЕРТАЦИЯТА

Дисертационният труд на проф. д-р Ива Угринова е посветен на актуален и научно значим проблем: възможността структурно различни синтетични и природни агенти да проявяват селективно противотуморно действие чрез конвергенцията им към ограничен брой фундаментални уязвимости на туморната клетка. Като такива са изведени нарушенията на редокс-хомеостазата, зависимостта от поддържането на геномната стабилност и отслабеният контрол върху клетъчното оцеляване и смърт. Темата е формулирана амбициозно и предлага концептуална рамка, която свързва изследвания върху фeroцен-съдържащи камфор сулфонамиди, хетероциклично-анулирани нафталимиди, природни продукти от морски, растителен и гъбен произход и полимерни наносистеми за лекарствена доставка.

Дисертационният труд съдържа 281 страници, от които основният авторски текст завършва на номерирана стр. 279. Трудът включва увод, литературен обзор, цел и задачи, раздел с резултати, обобщено обсъждане, заключение, научни приноси, 15 извода, перспективи, списък на съкращенията, списък на 10 публикации и 158 литературни източника. В дисертацията са включени 96 фигури, 23 таблици и 9 схеми, включително тези от публикациите в раздел „Резултати“, значителна част от обема на който раздел представлява пълно текстово възпроизвеждане на публикациите, върху които е изградена дисертацията. Изследванията обхващат периода 2021–2026 г. и са подкрепени от 4 проекта на Фонд „Научни изследвания“ и от Националната научна програма „БиоАктивМед“. Като критична забележка към общото оформяне на дисертацията бих посочила факта, че нейното Съдържание не съдържа номера на страниците, което затруднява читателя в намирането на отделните раздели.

Литературният обзор е изчерпателен, актуален и логично структуриран. Той обхваща p53 и NF-κB сигнализацията, апоптозата, контрола на клетъчния цикъл, ДНК уврежданията и репарацията, репликационния стрес, автофагията, основните класове изследвани противотуморни агенти и наноплатформите. Добро впечатление прави, че в края на тематичните подраздели са отделени пасажни „Собствен принос“, които подпомагат разграничаването на общото научно знание от резултатите на авторския колектив. Обзорът е не само описателен: той изгражда биологичната логика на последващото обобщение и логично води към целта на дисертацията. На места обаче границата между литературен обзор, представяне на собствени резултати и тяхната дискусия се губи, което води до повторения и затруднява проследяването на първичните данни от независимите литературни източници.

Формулираната цел е ясна и съответства на заглавието. Посочено е, че са формулирани шест научни задачи, но в текста са изброени само пет. Това е формално несъответствие, което не отнема от стойността на дисертационния труд. Първите четири задачи обхващат отделни експериментални направления на дисертацията, а петата има по-скоро интегративен характер. Така представена, петата задача за общите уязвимости на туморната клетка може да се разглежда като мета-анализ и концептуално обобщение на резултатите от изпълнението на останалите четири задачи.

МЕТОДОЛОГИЧНА ОЦЕНКА

Форматът на дисертационния труд затруднява единната оценка на методологията. Поради възпроизвеждането на отделни статии липсва общ раздел „Материали и методи“, който да систематизира клетъчните линии, броя независими биологични повторения, критериите за изключване, статистическите тестове, корекциите за множествени сравнения и начина за изчисляване на SI. Като цяло методичният набор е широк и подходящ за поставените задачи. Използван е комплексен експериментален подход за оценка на биологична и противотуморна активност на синтетични съединения, природни продукти и наноносители. Изследванията са проведени основно *in vitro* върху панели от човешки туморни клетъчни линии, като за оценка на селективността са използвани и контролни нетуморни клетки.

Синтетичните съединения са получени чрез многостъпален органичен синтез и са охарактеризирани посредством ядрен магнитен резонанс ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$ NMR), високо разделителна мас-спектрометрия (HRMS), елементен анализ и хроматографски техники. За повишаване на водоразтворимостта и насочено освобождаване на активни вещества са разработени мицеларни и pH-чувствителни ниозомни системи, охарактеризирани по отношение на размер, повърхностен заряд, морфология, капсулираща ефективност и профил на освобождаване. Природните продукти са получени чрез различни екстракционни процедури – водна и етанолова екстракция, екстракция по Сокслет и съвременни екстракционни подходи. Химичният състав на екстрактите е изследван чрез хроматографски и мас-спектрални методи, като са определяни специфични метаболити и биологично активни компоненти. При растителните екстракти са анализирани общото съдържание на фенолни съединения/флавоноиди и антиоксидантната активност.

Основен метод за определяне на цитотоксичност и клетъчна жизнеспособност е МТТ тестът, чрез който след третиране с различни концентрации са определяни IC_{50} и други ефективни концентрации. Дългосрочният антипролиферативен ефект е оценяван и чрез клоногенен анализ. Механизмите на клетъчна смърт са изследвани чрез поточна цитометрия, включително Annexin V/propidium iodide оцветяване за разграничаване на живи, ранно- и късноапоптотични и некротични клетки, както и анализ на клетъчния цикъл. Апоптозата допълнително е проследявана чрез активността на каспази 3/7. За изясняване на молекулните механизми са използвани имунофлуоресцентна микроскопия и имуноблотинг, позволяващи анализ на ДНК-репликационен стрес и увреждане, експресия и клетъчна локализация на регулаторни протеини (напр. p53, NF- κB), както и маркери на автофагията. Изследвани са още образуването на реактивни кислородни видове (ROS) и измененията в митохондриалния мембранен потенциал чрез флуоресцентни сонди. Получените количествени данни са обработвани със стандартни статистически методи, основно ANOVA и последващи множествени сравнения.

ОСНОВНИ НАУЧНИ РЕЗУЛТАТИ

Направление 1: Фероцен-съдържащи камфор сулфонамиди

Двете публикации в това направление представляват логически свързана и последователно развита изследователска линия върху противотуморния потенциал на фероцен-съдържащи камфорсулфонамиди. Първото изследване сравнява DK-164 и неговия по-водоразтворим структурен аналог CC-78, а второто адресира основния

фармацевтичен недостатък на по-селективния DK-164 – ниската му разтворимост – чрез включването му в полимерни мицели.

Силна страна на първото изследване е комплексният експериментален подход: цитотоксичността е изследвана върху две линии от недребноклетъчен белодробен карцином (A549 и H1299) и контролни неракови MRC5 клетки. Включването на цисплатина и тамоксифен като сравнителни лекарства допълнително повишава информативността. Особено убедителен е резултатът за DK-164: IC_{50} е 18.7–22 μM при туморните клетки срещу 130.7 μM при MRC5. За разлика от него CC-78 е по-цитотоксичен (IC_{50} 10–19 μM), но практически неселективен, което значително ограничава терапевтичната стойност на повишената му разтворимост. Наблюдаваната ROS продукция в MRC5, достигаща след 48 h нива, сравними с положителната контрола, също е важен сигнал за потенциална токсичност.

Второто изследване предлага рационално решение чрез наноформулиране на DK164. Мицелите са добре физикохимично характеризирани: размер около 45 nm, ниска дисперсност и $98 \pm 2\%$ ефективност на капсулиране; за 24 h се освобождават приблизително 42% от веществото без първоначално взривно („burst“) освобождаване. Съществено предимство е, че формулираният DK164-NP запазва селективността и биологичните свойства на свободния DK164, макар цитотоксичността му да е леко по-ниска.

Може да се обобщи, че изследванията в първото направление са методологично разнообразни, концептуално последователни и дават убедителни предварителни доказателства, че DK-164 е по-перспективният кандидат, а мицелното му формулиране успешно решава важен технологичен проблем. Представените данни свързват ефекта на DK-164 с оксидативен стрес, p53-зависими реакции, модулация на NF- κ B, клетъчен арест и апоптоза. Силна страна в това направление от изследванията е сравнението на близки структурни аналози, което позволява да се търсят връзки структура–активност. На този етап резултатите разкриват преди всичко предклиничния *in vitro* потенциал на съединението. Важната следваща стъпка в тези перспективни изследвания е да се направи *in vivo* оценка на фармакокинетиката, противотуморната ефективност и безопасността на DK164-NP.

Направление 2: Хетероциклично-анулирани нафталимиди

Двете изследвания в това направление са насочени към разработването на нови хетероциклично-анулирани 1,8-нафталимидни производни като потенциални противотуморни агенти. Първата работа изследва бензодиоксин-анулирани нафталимиди и идентифицира **5a** като водещо съединение, а втората разширява концепцията като включва бензофуран-анулирани аналози, сред които **5d** показва най-висока активност и селективност. И в двата случая е демонстрирана наномоларна цитотоксичност и е предложен механизъм, свързан с инхибиране на ДНК синтезата, натрупване на ДНК увреждания, арест на клетъчния цикъл и апоптоза.

Съществено достойнство на тези две изследвания е комплексният експериментален подход (химична синтеза и анализ (NMR), тест за цитотоксичност (MTT) и клоногенен анализ, поточна цитометрия, включване на 5-етинил-2'-деоксиуридин (EdU), количествено измерване (базирано на флуоресцентна микроскопия) на p53, γ H2AX, Annexin V/PI, caspase-3/7, а при бензофурановата серия – и LC3), който позволява наблюдаваният цитотоксичен ефект да бъде проследен на няколко биологични нива. Методологичната надеждност на проведените експерименти се подкрепя от минимум три независими повторения, голям брой събития при поточната цитометрия и от адекватния статистически анализ. Особено ценна е съпоставката между p53-позитивни A549 и p53-дефицитни H1299 белодробни ракови

клетки: различният G1 спрямо G2/M клетъчен арест дава убедителна функционална индикация за зависимостта на клетъчния отговор от p53 статуса.

В двете публикации доказателствата за „репликационен стрес“ са предимно косвени. Намаленото включване на EdU и натрупването на γ H2AX убедително показват потисната ДНК синтеза и ДНК увреждане, но сами по себе си не установяват първичната молекулна мишена. За **5a** авторите изрично посочват липсата на директни данни за ДНК свързване, топоизомеразно инхибиране и динамика на репликационната вилка. За **5d** директната мишена също не е идентифицирана. Бензофурановото изследване добавя интересни данни за LC3, но натрупването на LC3-II и LC3-позитивни структури не доказва само по себе си увеличен автофагичен поток, във връзка с което авторите правилно отбелязват необходимостта от flux-анализ с лизозомни инхибитори или tandem-LC3 репортери. В двете публикации от това направление са изследвани p53-позитивни (A549) и p53-дефицитни (H1299) клетки. Поради генетичните различия между A549 и H1299 наблюдаваните експериментални разлики не могат да бъдат приписани единствено на p53, което авторите коректно отбелязват в публикацията. Ето защо твърденията за терапевтичен потенциал и туморна селективност следва да се разглеждат като обещаващи, но предварителни. За тяхното валидиране са необходими допълнителни изследвания с изогенни p53+/p53-клетъчни линии, по-широк панел от туморни клетки, 3D и *in vivo* експериментални модели, както и да бъде направена фармакокинетична и токсикологична оценка на съединенията.

В заключение може да се каже, че второто изследователско направление е най-механистично фокусираният блок в дисертацията. Изследванията в него са методологично добре подплатени и взаимно допълващи се. По този начин те привеждат убедителни данни за силна *in vitro* противотуморна активност и клетъчен фенотип, асоцииран с репликационен стрес. Бензодиоксин- и бензофуран-анулираните производни проявяват активност в ниския наномоларен диапазон и висока селективност, достигаща SI 32 за водещото бензофураново съединение. Данните за потисната ДНК синтеза, репликационен стрес, активиране на DDR-сигнализацията, фазово-специфичен клетъчен арест и апоптоза изграждат последователен механистичен модел. Сравняването на p53-компетентни и p53-дефицитни линии показва различен тип клетъчен отговор и наличие на p53-независими пътища. Научната новост и потенциалът за последваща оптимизация на това изследователско направление са убедителни.

Направление 3: Природни продукти

Представените шест публикации в това направление разглеждат различни природни източници на биологично активни вещества – висши растения (*Croton lechleri*, *Cannabis sativa*), гъби (*Amanita muscaria* и други видове), морски организъм (*Rapana venosa*) и природния полифенол куркумин, включен в нанопренасяща система. Общата им научна логика е последователна: идентифициране/извличане на природни съединения/фракции, химично или физикохимично характеризиране и оценка на биологична, предимно противотуморна активност *in vitro*. Силна страна на тези изследвания е тяхната интердисциплинарност. Съчетани са аналитична химия, екстракционни технологии, клетъчна биология, протеомика и нанотехнологии.

Изследването върху клонки от тропическото дърво *Croton lechleri* (драконова кръв) е едно от методологично най-комплексните. То сравнява екстракти от растението, получени по три метода (конвенционален по Соклет, със свръкритичен флуид (CO₂) и с етанол под налягане), определя общо фенолно съдържание, антиоксидантна активност и изследва цитотоксичността на екстрактите спрямо A375

меланомни и HaCaT нетуморни клетки. Особено ценна е демонстрираната по-висока селективност на етаноловия Сокслет екстракт към A375 и установеното чрез LC-MS богатство от полифеноли, особено флавоноли. Доказана е биологичната активност на екстрактите като идентификацията на част от компонентите е само предварителна, тъй като липсват данни за това, кой конкретен компонент или комбинация тях е отговорен за ефекта.

Работата върху рН-чувствителни ниозоми с куркумин (К-ниозоми) е концептуално малко по-различна: основният принос не е откриването на ново природно вещество, а подобряването на доставката на вече известния природен полифенол. Системата е охарактеризирана по отношение на размер, полидисперсност, ζ -потенциал, крио-трансмисионна електронна микроскопия (cryo-TEM), капацитет на включване, рН-зависимо освобождаване и стабилност. Получена е оптимална К-ниозома с размер около 302 nm и 83% включване на куркумин. Биологичната част включва няколко туморни линии, МТТ и анализ на апоптоза/възпалителни маркери, което позволява добра функционална оценка. Наблюдавано е рН-зависимо освобождаване и по-висока противотуморна активност на някои от К-ниозомите спрямо свободния куркумин. Прицелното доставяне на ниозомите с куркумин е демонстрирано чрез симулирани рН условия и клетъчни модели като получените данни подкрепят рН-чувствителността и подобрената клетъчна активност на К-ниозомите.

Публикацията за *Amanita muscaria* (червена мухоморка) има особен научен принос, защото съчетава токсикологично значим въпрос с търсене на противотуморна активност. Чрез HPLC-NILIC, капилярна електрофореза и UHPLC-MS/MS са изследвани търговски препарати на иботенова киселина (IBO), мусцимол (MUS) и ергостерол (ERG), а стандартизиран екстракт от гъбата е изпитван върху 2 ракови и една неракова белодробни клетъчни линии. Авторите показват, че екстрактът има цитотоксичност, но интересуващите ги IBO, MUS и ERG не присъстват в количества, които могат убедително да обяснят този ефект. Това е научно важен „отрицателен“ резултат, тъй като той насочва към други, неидентифицирани до момента съединения. Интерпретацията на данните е затруднена и от вариабилността между географските популации на *A. muscaria*, което ограничава възпроизводимостта и стандартизацията на анализите.

Изследването на биоактивни вещества от хемолимфата на *Rapana venosa* е сред най-силните по отношение на биологичния модел: използвани са шест различни молекулни подтипа рак на гърдата и нетуморната MCF-10A линия. Белтъчна фракция с молекулна маса 50–100 kDa демонстрира най-силен цитотоксичен ефект. Особено положително е, че предполагаемият синергизъм с цисплатина и тамоксифен не е оценен само визуално по кривите доза-отговор, а е анализиран чрез комбинационния индекс по метода на Чоу–Талалей и допълнителен модел за синергизъм. Наличието на нетуморна контрола позволява оценка на селективността, макар тя да е определена от самите автори като „слаба“. Критичен момент е, че активната фракция представлява смес от макромолекули. Тандемната мас-спектрометрия и биоинформатичната хомология предлагат кандидати, но не доказват кой белтък причинява ефекта. Данните за автофагия и p53 са интересни и по-скоро асоциативни, отколкото окончателно доказателство за механизма. Логично продължение на изследванията в тази статия е субфракционироване на активната фракция до индивидуални компоненти и тяхното *in vitro/in vivo* валидиране.

Изследването на канабидиол (CBD) върху белодробни епителни ракови клетки (A549 и H1299) клетки ясно формулира механистичен въпрос – значението на p53 и апоптозата. CBD предизвиква зависимо от дозата увеличение на апоптозата в p53-

позитивните A549 клетки, докато в p53-дефицитните H1299 клетки апоптозата е по-слаба и недозозависима при сходна обща жизнеспособност. Силна страна в това изследване е сравняването на две генетично различни линии и анализът на Annexin V и Caspase 3/7 наред с оценката на жизнеспособността. Тъй като са изследвани само две туморни линии, без нетуморна белодробна контрола, не може да се направи заключение за селективност към ракови клетки. Самите автори определят данните като предварителни и неколичествени. Затова твърдението за противотуморен потенциал на CBD може да се разглежда само като основание за бъдещи изследвания.

Изследванията върху български диворастващи гъби имат скринингов характер. Водни и етанолови екстракти от *Trametes versicolor*, *Lenzites betulina*, *Fomes fomentarius*, *Fomitopsis betulina* и *Amanita muscaria* са изпитани чрез МТТ, като са установени различни IC₅₀ стойности в зависимост от вида, разтворителя и клетъчната линия. Най-висока обща цитотоксичност сред дървесните гъби показват екстрактите от *F. betulina*, като авторите предполагат роля на бетулиновата киселина. Именно „предполагат“ е ключовото ограничение: химичният състав на суровите екстракти не е достатъчно охарактеризиран и причинно-следствената връзка с конкретни съединения не е доказана. IC₅₀ е изразено като обемен процент от екстракта, а не като концентрация на дефинирана активна субстанция, което затруднява прякото сравнение и възпроизводимостта. Положителна страна на това изследване е включването на нетуморни MRC-5 клетки при белодробния панел и ясният характер на работата като първичен скрининг, довел логично до по-задълбоченото последващо изследване на *A. muscaria*.

Публикациите от третото направление привеждат убедителни доказателства за това, че определени екстракти, фракции и съединения от природни източници могат да влияят върху жизнеспособността, апоптозата, клетъчния цикъл и автофагията на туморни клетки *in vitro*. Тези публикации генерират убедителни хипотези за нови биоактивни вещества и системи за доставянето им. По този начин те изграждат фундаментална предклинична основа за бъдещи изследвания, насочени към молекулно идентифициране и стандартизиране на активните компоненти, оценка на тяхната стабилност, фармакокинетична/токсикологична оценка и *in vivo* валидиране.

ОБОБЩЕНА ОЦЕНКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Отделните раздели на дисертацията представят логично и последователно описание на литературните данни, собствените експерименталните резултати и техният задълбочен анализ. Съществено достойнство на дисертацията е успешният опит експерименталните резултати да бъдат обединени около концепцията, че структурно различни синтетични и природни антитуморни агенти въздействат върху ограничен набор фундаментални уязвимости на туморната клетка – нарушения в редокс-хомеостазата, геномната стабилност и механизмите за клетъчно оцеляване. Това придава необходимата концептуална цялостност на иначе обемния експериментален материал.

Особено убедително е извеждането на туморната селективност като обединяващ критерий за биологична значимост, както и включването на полимерните наносистеми като логичен преход от установяване на биологична активност към потенциална фармацевтична приложимост. Научните приноси са ясно разграничени на фундаментални, експериментални и приложни и като цяло кореспондират с представените резултати. Сред най-съществените са характеризирането на нови антитуморни агенти и механизмите им на действие, установяването на p53-зависими и независими ефекти и разработването на подходи за подобряване на фармацевтичните им характеристики.

Критично може да се отбележи известно припокриване и повтораемост между „Обобщено обсъждане“, „Заключение“, „Научни приноси“ и последните обобщаващи изводи. Част от формулировките имат по-категоричен характер, отколкото позволяват предимно *in vitro* получените резултати, особено по отношение на терапевтичната приложимост. Би било по-прецизно на места да се разграничат доказаните молекулни ефекти от хипотезите и перспективите за последващи предклинични проучвания. Независимо от това, заключителните раздели на дисертацията убедително демонстрират нейната научна стойност, оригиналност и вътрешно концептуално единство.

Друго достоинство на дисертацията е, че тя разкрива широки перспективи за бъдещо развитие, включващо задълбочаване на изследванията върху водещите антитуморни агенти и подобряване на тяхната приложимост. Съвсем логично и основателно акцентът е поставен върху изясняване на механизмите на действие и зависимостите структура-активност при нафталимидните производни, усъвършенстване на полимерните наносистеми за прицелна доставка, разширяване на проучванията върху биоактивните компоненти от *Rapana venosa*, както и развитие на зелените биотехнологии като източник на нови антитуморни средства.

Съответствие с МНИ за придобиване на НС „Доктор на науките“

Представеният от проф. д-р Ива Угринова дисертационен труд е в пълно съответствие с минималните национални изисквания (МНИ) за придобиване на научната степен (НС) „Доктор на науките“ по професионално направление 4.3. „Биологически науки“. Съгласно ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилникът на ИМБ-БАН, кандидатът трябва да покрие по съответните показатели - 100 т. по група Б (дисертационен труд), 100 т. по група Г (публикации) и 100 т. по група Д (цитирания). Проф. Угринова представя съответно 100 т. по Б, 227 т. по Г и 174 т. по Д. Следователно изискването по Б е изпълнено, а минималните прагове по Г и Д са надхвърлени съответно с 127% и 74%. По-съществено е съответствието на дисертационния труд на проф. Угринова с чл. 12, ал. 4 от ЗРАСРБ, съгласно който дисертационният труд трябва да съдържа теоретични обобщения и решения на големи научни или научноприложни проблеми. Представените 10 публикации от проф. Угринова не са механичен сбор от съавторски разработки, а са обединени от оригиналната идея за „туморните уязвимости като организиращи оси“ и са посветени на изключително важен научноприложен проблем – борбата с рака. Особено важно е, че мястото на проф. Угринова в авторските колективи и нейния принос в публикациите свидетелстват за водещ, а не периферен принос. В осем от десетте публикации тя е водещ, а в редица от тях и кореспондиращ автор. Особено показателни са разработките върху нафталимидите, където проф. Угринова участва в концептуализацията, анализа и интерпретацията на данните, ръководството, администрирането и финансирането на изследванията. Така съчетанието между количествените показатели, системната позиция на водещ автор и съществения принос на проф. Угринова в концептуализацията, научното ръководство и интерпретацията на резултатите дава основание да се приеме, че личният ѝ принос е достатъчно ясно очертан и отговаря на нормативното изискване дисертацията да представлява значителен и оригинален принос в науката.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на проф. д-р Ива Угринова представлява мащабно, интердисциплинарно и концептуално обединено научно изследване върху актуален фундаментален и научноприложен проблем с висока обществена значимост –

търсенето на нови подходи за селективно въздействие върху туморните клетки. Представените резултати се отличават с научна новост и оригиналност и имат фундаментален и приложен характер. Особено високо оценявам успешното концептуално обединяване на значителния по обем и разнообразие експериментален материал около идеята, че структурно различни синтетични и природни противотуморни агенти могат да конвергират към ограничен набор фундаментални уязвимости на туморната клетка. Направените в рецензията критични бележки се отнасят предимно до структурата и представянето на дисертационния труд, както и до необходимостта част от получените предимно *in vitro* резултати да бъдат валидирани в по-сложни експериментални модели. Те очертават естествените граници на настоящите изследвания и перспективите за тяхното развитие, но не намаляват научната стойност, оригиналност и значимост на получените резултати.

Наукометричните показатели на проф. Угринова значително надхвърлят минималните национални изисквания за придобиване на научната степен „Доктор на науките“. Съществено значение за положителната ми оценка има и същественият личен принос на проф. Угринова. Позицията ѝ в авторските колективи на публикациите, както и декларираните конкретни авторски приноси показват водещата ѝ роля в концептуализирането на изследванията, научното ръководство, анализа и интерпретацията на резултатите. Въз основа на цялостната оценка считам, че дисертационният труд на проф. Угринова изцяло отговаря на изискването на ЗРАСРБ да съдържа теоретични обобщения и решения на значими научни и научноприложни проблеми, съответстващи на съвременните постижения и представляващи значителен и оригинален принос в науката. **Всичко изложено по-горе ми дава убедително основание да дам своята положителна оценка на дисертационния труд и да гласувам „ЗА“ присъждането на проф. д-р Ива Угринова на научната степен „Доктор на науките“ в професионално направление 4.3. „Биологически науки“.**

14 септември 2026 г.

/Проф. Румяна Миронова/