РЕЦЕНЗИЯ

на Дисертационен труд на тема:

„Сравнително проучване биологичните ефекти на природни хранителни източници на сяра върху човешки интестинални клетки“

за придобиване на Образователна и Научна степен „Доктор“
Област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика
Професионално направление: 4.3. Биологически науки (Биохимия)

Докторант: Стефка Маринова Стоева
Докторска програма: „Биохимия“, Медицински университет „проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна, Факултет по фармация, Катедра по биохимия, молекулна медицина и нутригеномика

Научен ръководител:
Доц. Милка Нашар, дб
Медицински университет „проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна, Факултет по фармация, Катедра по биохимия, молекулна медицина и нутригеномика

Рецензент: проф. д-р Светла Димитрова Петрова
Катедра «Биохимия», Биологически факултет, Софийски университет “Св. Климент Охридски”, Член на Научно жури, съгласно Заповед № Р-109-320/ 25.09.2026 г. на Ректора на Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна - проф. д-р Димитър Райков, д.м.н.

1. Обща характеристика на дисертационния труд и представените материали

Дисертационният труд на Стефка Стоева е написан, следвайки стандартен принцип:

Въведение и Литературен обзор (30 стр.); Цели и задачи (1 стр.); Материали и методи (10 стр.); Резултати (58 стр.); Дискусия (29 стр.); Заключение (3 стр.); Изводи (1 стр.); Приложения: приноси, списък с публикации (2 публикации с JIRanking), участия в научни форуми (3 международни и 3 национални);Библиография с цитирани 298 литературни и електронни източници. Дисертационият труд съдържа 154 страници, 73 фигури, 2 схеми, 1 снимка и 6 таблици, оформени отлично.

Авторефератът представя коректно резултатите и съдържанието на дисертационния труд и отговаря на всички изисквания за изготвянето му. Всички представени материали отговарят напълно на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ).

2. Данни и лични впечатления за кандидата

Докторант *Стефка Стоева* придобива Магистърска степен по „Биохимия и микробиология със специализация по “Физиология на животните и човека“ в Биологическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски“, както и допълнителна специализация „Учител по биология“. Следващите 10 години работи като *мед. сестра* последователно в: ОРКБ - Отделение по кардиология в гр. Добрич; ДИБА-КВБ – Клиника по хематология, гр. София; и *биохимик* в ДКЦ 4 – Клинична лаборатория, гр. Варна. От 2001г. досега Стефка Стоева е биохимик в Медицински университет „проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, Факултет по фармация, Катедра “Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика“. През 2004г., тя завършва Медицинския колеж на Медицинския университет „проф. Д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна, а от 2021г. е редовен докторант в Катедра „Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика“ с ръководител доц. д-р Милка Нашар.

3. Актуалност на дисертационната тема.

Темата на дисертационния труд е посветена на изследване на биологичната значимост на някои природни източници на сяра, чиято ефективност и биологична роля не са проучени напълно - сярна минерална вода (комплексна природна система), сулфорафан, таурин и алиин. Създаден е *експериментален дизайн*, в който е използвана *специализирана интестинална* клетъчна линия HIEC-6 (не е използвана за подобни изследвания), чрез която в съпоставими експериментални условия може да се направи оценка за ефектите на изследваните биологични агенти върху цитотоксичността и транскрипционните нива на гени свързани с възпалителни, оксидативни и адаптивни процеси. Използването на тази клетъчна линия като експериментален клетъчен модел е добре обосновано. Дисертационният труд представя мащабно *ново* изследване, което се явява продължение на задълбочени молекулярни изследвания в Катедрата по Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика, като открива потенциал за разширяване на това научно направление. Изследването на Стефка Стоева е особено важно и биохимично необходимо за определяне на индивидуалните молекулни механизми на действие на използваните източници на сяра от храни/води, но цели доказване на тяхната роля за интеграцията и регулацията на процеси като възпаление, оксидативен стрес, клетъчна адаптация и биотрансформация.

4. Обща характеристика на дисертацията и познаване на състоянието на проблема от докторанта.

Дисертационният труд на Стефка Стоева е написан много интелигентно, научно информативно и същевременно леко без излишни подробности, като докторантката демонстрира отлично познаване на биохимичната основа на научния проблем, ролята на сяра-съдържащите биологично активни съединения и различията в ефектите им върху редокс хомеостазата, клетъчната сигнализация и преживяемост, активността на ензимите от серния метаболизъм и взаимозависимостта им при поддържане на чревната бариерна функция. Използвана *е моделна чревно-епителна клетъчна линия HIEC-6*, (пролифериращи незрели клетки) с определени морфологични, биохимични и молекулярно-биологични характеристики, което дава предимство за изследване на жизнеспособността, клетъчна сигнализация, влияние на лекарствени средства и цитотоксичност, промени в генната експресия, оксидативен стрес, възпалителни медиатори, клетъчен цикъл и др. Въпреки, че не може да се сравнява директно с ефектите, регулацията и интеграцията на метаболизма при зрял интестинален епител, изборът на клетъчен модел е подходящ и поради установената способност на HIEC-6 клетките да реагират на липополизахарид (експресират TLR4 и MD-2) като имунореактивен агент, което е важно за експерименталния дизайн. В края на дисертационния труд, Стефка Стоева е обосновала също така и методичните ограничения на експерименталния дизайн - невъзможност процентното съдържание на СМВ в хранителната среда да бъде приравнено към точно определена и постоянна концентрация на H_2S/HS^-, поради което наблюдаваните биологични ефекти на СМВ не могат да бъдат сравнени с използваните чисти субстанции по отношение съдържанието на сяра в моларни концентрации.

Литературният обзор представя подробно *същността* на изследването, необходимостта от прилагане на молекулярно-биологичнен подход за установяване ролята на сярата във фундаменталните клетъчни процеси, както и разликата в ефектите, които изследваните серни съединения демонстрират. Подробно са описани свойствата, характеристиките и биологичната роля на сярата и всичките и производни като биогенен елемент, СМВ, сулфорафана (СФН), алиина (АЛИ) и таурина (ТАУ), като е направен сравнителен анализ на публикуваните досега данни. Дискутирани са молекулярните механизми и клетъчните сигнални пътища, метаболизма, и проучените ефекти (цитопротективност, невропротективност, противотуморен потенциал, антимикробна, противогъбична, антивирусна активност и др.). Специално внимание е отделено на влиянието на тези съединения върху интестиналния епител. Създадените от Стефка Стоева авторски фигури (генерирани с ИИ) са изключително информативни като обобщават и илюстрират директно разнообразието от ефекти на изследваните биологично активни серни съединения. Разгледани са предимствата и недостатъците на използваната клетъчна линия HIEC-6, като обзорът завършва с обобщение и издигане на научна хипотеза: „СМВ от Варненския басейн и избраните природни сяра-

съдържащите съединения (СФН, АЛИ и ТАУ), могат концентрационно зависимо да модулират клетъчната жизненост, възпалителния отговор, антиоксидантната и стрес-адаптивната сигнализация, както и експресията на ензими от фаза II на биотрансформацията в човешки интестинални епителни клетки." Въз основа на това задълбочено проучване и предварителни анализи е формулирана целта на дисертационния труд – „ да извърши сравнителен анализ на биологичните ефекти на природни хранителни източници на сяра в условията на ЛПЗ-индуцирано възпаление в човешки интестинални епителни клетки". Определени са 4 много конкретни задачи, които налагат мащабна експериментална и аналитична работа по сравняване на ефектите от различните съединения за доказване на влиянието им върху експресията на таргетни гени, свързани с клетъчния отговор възпаление, оксидативен стрес, биотрансформация, адаптация и преживяемост.

Разделът „*Материали и методи*" е написан подробно и научно информативно за приложения набор от *клетъчно-биологични* (култивиране, морфологични характеризиране и липополизахаридно индуциране на използваната HIEC-6 клетъчна линия), *молекулярно-биологични методи* (изолиране на РНК, обратна транскрипция и амплифициране на кДНК, RT-qPCR и анализ на транскрипционната активност на избрани гени) и *статистически* (използвани са програмните продукти MicPKBoft Excel и GraphPad Prism 10.0), което доказва *интердисциплинарността* на научното изследване. Схематично е представен целия експериментален дизайн, включващ всички индивидуални стъпки, комбинациите от различни концентрации на сяра-съдържащи биологични агенти и условията – контролни и такива с индуциране на възпалителен процес чрез стимулиране с ЛПЗ (от *E. coli*, серотип 026: B6 - 1 μg/mL). Така директно може да се проследи логиката на научното изследване и да се направи оценка на мащабността му.

Разделът „*Резултати*" е този, който определя основната научна и образователна стойност на дисертацията. Стефка Стоева представя резултатите си логически в последователността на поставените задачи. Те са оформени отлично, описани са научно, като в края на всяка серия резултати за експресията на изследваните 14 гени е направено обобщение, което насочва вниманието директно към ефектите на четирите биологично активни серни съединения в двата кондиционни модела (контролни условия и такива на ЛПЗ – индуцирано възпаление).

В *първата серия* от експерименти се установява метаболитната активност и жизненост на HIEC-6 клетките при третиране с различни концентрации от използваните серни биологични съединения, като са взети под внимание всички изисквания за точно отчитане на тези концентрации. Приета е дефиниция (от MTT анализа) за нетоксични да бъдат разглеждани само тези концентрации от всички използвани, при които процентът на клетъчна жизненост надвишава 80%, което веднага определя нетоксичните концентрации: при СМВ - обемни концентрации от 4%, 6% и 8% в хранителната среда (всички изследвани концентрации от 0 до16 обемни % са нетоксични); при СФН - концентрации 0,5, 1 и 2 μg/mL (от 0-10 μg/mL); при ТАУ концентрации - 1, 2 и 5 mM (от 0-20 mM); при АЛИ - концентрации 10, 25 и 30 μg/mL(0-100 μg/mL). Интересно е, че три от концентрациите на СФН, оказват пролиферативен ефект, увеличавайки клетъчната жизненост до приблизително 109%. Ниските дози СФН подобряват клетъчната преживяемост, докато високите дози проявяват цитотоксичност.

Втората серия от експерименти е свързана с определяне нивото на генна експресия на избрани гени в клетъчни култури, за които се използва двустъпален количествен Real-Time qPCR. Впечатляващ е броят гени -14 (*NF-kB, TNF-α, IL-6, IL-8, COX-2, Casp1, IL-1β и IL1RN, Nrf-2, GPx, Sirt1, FOXO-4, SULT1A1 и SULT1A3*) и специално проектирани праймери, което е отделна научна задача. Допълнителна експериментална серия включва използването на салицилова киселина (3 mM СК) като референтно вещество, спрямо което се отнасят резултатите, касаещи противовъзпалителни свойства на използваните биологични агенти. Съществената част от експериментите следва описаната експериментална схема много точно – нетретирани клетки / третиране със биологично-активни серни съединения /третиране с ЛПЗ / (и допълнително контролно третиране със СК), което за 4 сяра-съдържащи агенти в по 3 различни концентрации и отчитане на нива на експресия за 14 гени и 2 ензима, прави анализите трудоемки, мащабни, изискващи отлични биохимични познания върху регулацията и интеграцията на метаболизма. Прилагането на корелационен анализ в този случай е

абсолютно необходимо, за да се оцени целостта на въздействието. Резултатите от тази *трета серия от експерименти* е подредена по реда на гените, чиято експресия се проследява и клетъчните сигнални пътища, с които са свързани - *NF-kB, TNF-α, IL-6, IL-8, COX-2, Casp1, IL-1β и IL1RN, Nrf-2, GPx, Sirt1, FOXO-4, SULT1A1 и SULT1A3.*

В резултат на проведените огромен брой анализи се открояват няколко важни аспекта:

А. Експресия на гени, свързани с възпалителния отговор в човешки интестинални епителни клетки HIEC-6

✓ ***NF-κB*** (транскрипционен провъзпалителен фактор, синтеза на цитокини, активиран от TNF-α и TLR). Доказано е, че индуцирането на възпаление с бактериален ЛПЗ предизвика статистически значимо повишаване на относителната експресия на NF-κB спрямо нетретираните клетки (1.54 RU), а СК предизвиква статистически значимо понижение на експресията до 0,40 RU (спрямо нетретираните клетки). На базата на тези данни, Стефка Стоева определя ефектите на изследваните източници на сяра - всички *понижават експресията на **NF-κB*** като *най-изразен ефект върху експресията на NF-κB е установен при СМВ* (при 6% и 8% конц.), при СФН (всички изследвани концентрации в нестимулирани клетки и 2 μg/mL ЛПЗ), ТАУ (5 mM в двата експ. модела и 2 mM само при ЛПЗ-стимулирани клетки), АЛИ (само при най-високата използвана конц. от 30 μg/mL). Сигнализацията чрез NF-κB повлиява и интегрира различни клетъчни процеси като възпаление, пролиферация и клетъчно оцеляване и затова докторантката Стефка Стоева изследва експресията на свързаните с NF-κB гени.

✓ ***TNF-α*** (провъзпалителен цитокин): Всички използвани биологични агенти *понижават експресията на TNF-α в различни концентрации и условия:* СВМ - при всички изследвани концентрации в ЛПЗ-стимулирани клетки и 8% конц. при нестимулирани клетки; *СФН* - в ЛПЗ-стимулирани клетки при конц. 1 и 2 μg/mL; **ТАУ** - и в двата експериментални модела; АЛИ - при конц.10 μg/mL в нестимулирани клетки и при 25 μg/mL в ЛПЗ-стимулирани клетки.

✓ ***IL-6*** (цитокин регулиращ имунната система): СМВ и ТАУ, *показват инхибиращ ефект* върху експресията на *IL-6, силно изразен в условията на индуцирано възпаление*; АЛИ показва *ограничен ефект* и то само при ЛПЗ-стимулирани клетки; СФН *не предизвиква статистически значими* промени.

✓ ***IL-8*** *(*провъзпалителен хемокин): СМВ, СФН и АЛИ *не показват статистически значими промени в експресията на IL-8* в сравнение със съответните контроли, както в нестимулирани, така и в ЛПЗ-стимулирани клетки. Биологичният ефект на ТАУ е ограничен, потискайки експресията на *IL-8* само при най-високата изследвана концентрация (5 mM) и само в ЛПЗ-стимулирани клетки.

✓ ***COX-2*** (индуцируемата форма на циклооксигеназата, чиято експресията се регулира от NF-κB-зависими сигнални пътища). Стефка Стоева доказва, че в ЛПЗ-стимулираните клетки експресията на *COX-2* е повишена 1,8 пъти спрямо нетретираните клетки, докато СК я понижава статистически значимо до 0,51 RU. Интересни са резултатите от влиянието на ТАУ, чието действие *понижава експресията на COX-2* при трите използвани концентрации и експериментални условия.

✓ ***Caspase 1/IL-1β* и ендогенния инхибитор, продукт на гена *IL1RN***. Изхождайки от статистически значимо повишената експресия на *CASP1* (до 2,34 RU) в присъствие на ЛПЗ и силно потиснатата в присъствие на СК (до 0,42 RU), Стефка Стоева установява, че и *четирите изследвани източника на сяра понижават експресията на CASP1 при определени концентрации и експериментални условия и то при ЛПЗ-стимулираните клетки*, като *статистически значимо понижение е установено при СМВ* (всички изследвани концентрации). Действието на СФН, ТАУ и АЛИ *е ограничено*.

✓ IL-1β (провъзпалителен цитокин, свързан с NF-κB-зависимата сигнализация). ТАУ и АЛИ *показват най-ясно изразено понижение на експресията на IL-1β*, докато при СМВ и СФН не са установени статистически значими промени.

✓ СМВ, СФН и АЛИ повишават експресията на *IL1RN* в нестимулирани клетки, като, най-изразен и със статистически *значимо повишение е ефектът на АЛИ*. При ЛПЗ-стимулирани клетки

нито един от четирите изследвани източника на сяра *не предизвиква статистически значима промяна* в експресията на *IL1RN*.

Б. Експресия на гени свързани с антиоксидантния отговор - ***Nrf2, GPx***

Всички изследвани източници на сяра *повишават експресията на Nrf2 и GPx* при определени експериментални условия: *СФН* (при всички изследвани концентрации) показва *статистически значимо повишение на експресията*, както в нестимулирани, така и в ЛПЗ-стимулирани клетки; ТАУ има изразен ефект както в нестимулирани, така и в ЛПЗ-индуцирани при двете по-високи концентрации; АЛИ *повишава експресията в нестимулирани клетки*, а в ЛПЗ-стимулирани клетки само при най-високата концентрация; СМВ *не оказва значим ефект*.

В. Експресия на гени свързани с клетъчната адаптация - ***Sirt1 и FOXO-4*** (регулатори на клетъчни процеси, свързани с метаболизма, редокс хомеостазата и отговора към клетъчен стрес). Третирането на клетките с ЛПЗ предизвиква статистически значимо понижение на експресията на *SIRT1* до 0.70 RU спрямо нетретираните клетки, докато СК предизвиква статистически значимо (2x) повишение на експресията, както при експресията на *Sirt1*, така и при експресията на *FOXO4*. Индукцията с ЛПЗ няма статистически значим ефект върху *FOXO4*. СФН показва *статистически значимо повишение на експресията на SIRT1 и FOXO4 при всички изследвани концентрации в нестимулирани клетки*. Другите използвани биологично активни съединения не оказват влияние върху експресията на *SIRT1 и FOXO4* в значима степен. В условията на *ЛПЗ-индуцирано възпаление нито един от четирите изследвани източника на сяра не води до статистически значимо повишение на експресията на SIRT1 при всички приложени концентрации.*

Г. Експресия на гени свързани с фаза II на биотрансформацията - ***SULT1A1 и SULT1A3*** (изоформи на ензимите сулфотрансфераза и катехоламин-сулфотрансфераза)

СМВ показва най-*изразен ефект на промяна в експресията на SULT1A1 - повишение в нестимулирани клетки и понижение при ЛПЗ-стимулирани клетки* при определени концентрации, докато при експресията на *SULT1A3 не е установена статистически значима промяна*. СФН и ТАУ предизвикват повишение на експресията само при най-високите приложени концентрации, единствено в нестимулирани клетки за експресията на *SULT1A1 и SULT1A3*. АЛИ *не предизвика статистически значими промени.*

Особено ценна част от научното изследване на Стефка Стоева са направените корелационни анализи, които разглеждат експресионните зависимости за всички гени при третиране на HIEC-6 клетките с използваните концентрации на биологично активни сяра-съдържащи съединения и при двата експериментални модела – нетретирани клетки и ЛПЗ-стимулирани клетки. Представените зависимости показват интеграцията на различни процеси повлияни от действието на използваните съединения и посочват взаимозависимостите, които съществуват между тях. Направен е сравнителен анализ между експерименталните модели като напълно логично при ЛПЗ-индуцирано възпаление структурата на мрежата от експресионните взаимозависимости се реорганизира и провъзпалителният модул придобива по-изразена активност (силна корелация има между *NF-κB, TNF-α, IL-8, COX-2 и Caspase-1*. От друга страна, се доказва отчетлива корелация между *Nrf2, GPx, SIRT1 и FOXO4*. Установено е, че в условията на ЛПЗ-индуцирано възпаление ефектът на СМВ и СФН води до изразена отрицателна корелация между гените от провъзпалителния и антиоксидантния модул Nrf2/GPx/SIRT1/FOXO4, което е напълно логично от гледна точка на клетъчен отговор. Оста Nrf2/GPx запазва изключително силна положителна зависимост независимо от възпалителния контекст, което определя координацията между *Nrf2 и GPx* като една от най-устойчивите характеристики на експресионния отговор към СФН и СМВ, т.е. възпалителният стимул реорганизира по-силно взаимодействията на антиоксидантния модул с останалата експресионна мрежа. *IL1RN и SULT1A1* частично губят характерните за нестимулираните клетки връзки с тези два основни корелационни блока.

Действието на ТАУ в нестимулирани клетки оформя отчетлива *IL1RN/SIRT1/FOXO4/SULT*-зависимост, противопоставена на *NF-κB/TNF-α*-свързаната експресия. *Интересна е промяната при IL1RN* – в контролни клетки експресията на този ген е силно противопоставена на *NF-κB и TNF-α* и положително свързана с антиоксидантните и стрес-адаптивните гени – *Nrf2, GPx, SIRT1 и FOXO4*.

докато в условия на възпаление корелира положително с *NF-κB, TNF-α, IL-6 и Caspase-1*, *т.е. концентрационно-зависима компенсаторна противовъзпалителна реакция*.

При третиране с АЛИ се наблюдава хетерогенен профил в нестимулираните клетки и поляризирана структура (по-силно разграничаване между провъзпалителните и антиоксидантно-адаптивните експресионни зависимости). Особено показателна е промяната на експресионната зависимост *NF-κB/Nrf2*, чиято отрицателна корелация (r = -0,70) в нестимулирани клетки се усилва до r = -0,92 при прилагане на ЛПЗ. Корелацията *Nrf2/FOXO4* се усилва почти 2х (от r = 0,42 до r = 0,81), а експресионната зависимост *Nrf2/SULT1A3* нараства от r = 0,74 до r = 0,96, Същевременно, *SULT1A3* придобива по-силни отрицателни зависимости с част от провъзпалителните маркери, включително Caspase-1 (от r = -0,48 в нестимулирани клетки до r = -0,97 при индуцирано възпаление) и *IL-1β* (съответно r = -0,32 и r = -0,87).

Стефка Стоева сравнява осемте корелационни матрици и разкрива повтаряща се организация на експресионните профили в две функционално различими направления: 1. *NF-κB, TNF-α, IL-6, IL-8, COX-2, Caspase-1 и IL-1β*, което е определено като *възпалителен експресионен модул*; и 2. *Nrf2 и GPx*, към които в зависимост от конкретното третиране се присъединяват *SIRT1, FOXO4, IL1RN, SULT1A1 и/или SULT1A3*. При СМВ, СФН, АЛИ и ТАУ, ЛПЗ-стимулирането се проявява чрез *усилване на положителните зависимости между NF-κB, TNF-α, COX-2 и Caspase-1*. В резултат на всички експерименти се установяват 2 устойчиви експресионни зависимости - ***Nrf2/GPx***, която е положителна при всички условия и отрицателната експресионна връзка ***NF-κB/Nrf2***, която се запазва като най-последователният пример за противоположно изменение на възпалителния и антиоксидантния експресионен панел.

Така, при *това първо научно проучване*, СМВ се откроява като „*комплексен природен агент*“ повлиявайки основно експресията на таргетни възпалителни маркери и по-ограничено антиоксидантните и стрес-адаптивните механизми. СФН е показва изразен антиоксидантно-адаптивен транскрипционен профил, повлиявайки експресията на *Nrf2, GPx, SIRT1 и FOXO4*, което се разглежда като участие в клетъчния отговор към редокс и метаболитен стрес. Противовъзпалителното му действие е по-селективно в зависимост от конкретните експериментални условия. ТАУ демонстрира по-силно противовъзпалително повлияване при ЛПЗ-индуцирано възпаление. Профилът му се отличава с изразено влияние върху експресията на *IL-1β и IL-8* и е концентрационно зависимо при експресията на *SIRT1 и FOXO4*. АЛИ също се оказва по-ефективен при възпалителни условия, но в сравнение със СФН участието му антиоксидантната и стрес-адаптивната регулация е по-ограничено, като при индуцирано възпаление се очертава по-ясно разграничаване между възпалителния и защитно-адаптивния експресионен профил.

Разглеждам дискусионната част на дисертационния труд като много необходим раздел за оценка, съпоставка и интегриране на всички експериментални варианти, за да се придаде биологичен смисъл на цялото изследване, въпреки големия обем и повторение на основните резултати. Основните приноси на дисертационния труд на Стефка Стоева са формулирани като: „*нови експериментални данни* за ефектите на сяра-съдържащата минерална вода от Варненския басейн върху експресията на определени гени; и *разширени познания за молекулярните ефекти* на слабо проучения органосулфид *алиин*. Всъщност, експерименталният подход и дизайн на сравнителен клетъчен и разработването на метод за предварителна оценка на молекулярните ефекти на природни източници на сяра в HIEC-6 клетки при контролни и ЛПЗ-стимулирани условия, е много съществен методичен принос, който може да бъде прилаган и за други клетъчни модели.

5. Публикации

Стефка Стоева представя получените резултати в 2 публикации в специализирани списания (1 в *J of IMAB* (*International Medical Association Bulgaria*), JIF 0.2 (ESCI & Web of Science); SJR 0.3; Q3 и 1 във *Pharmacia*, JIF 1.1 (Web of Science), SJR 0.334; Q2. Резултатите са представени на 6 научни форума (3 международни). В представените публикации, докторантката е трети автор в едната и първи във втората публикация, което е доказателство за личния й принос. Дисертационният труд на Стефка Стоева е включен в 4 научни проекта. Научните трудове отговарят на минималните

национални изисквания (по чл. 2б, ал. 2 и 3 на ЗРАСРБ) за придобиване на образователна и научна степен „доктор".

6. Изпълнение на индивидуалния план на докторанта

Докторант Стефка Стоева е изпълнила успешно индивидуалния си докторантски план и е взела всички предвидени в него изпити. Справката за съответствие с минималните изисквания за ОНС „Доктор" за професионално направление 4.3. Биологически науки показва, че от изискващите се 80 т., Стефка Стоева е придобила 85т. в това число се включва: успешно преминал през апробация дисертационен труд – 50 т., 1 статия в списание с Q2 – 20 т., 1 статия с ранг Q3 - 15 т.

7. Заключение

Стефка Стоева демонстрира отлично познаване на научния проблем и придобита в хода на работата способност да интерпретира получените резултати, да предлага хипотези и да ги доказва. Това мащабно изследване хвърля светлина върху недостатъчно проучения въпрос за единството и разнообразието/специфичността на молекулярно-биологичните ефекти на природни източници на сяра с различна химична природа. Използването на един и същ клетъчен модел и съпоставими експериментални условия като експериментален подход, дизайнът на проучването за проследяването на експресията на толкова много гени и корелацията между тях, предоставят нова сравнителна информация за действието на източници на сяра от храни и техните биологични ефекти върху жизненоважни процеси, които в крайна сметка определят способността на клетките за метаболитна биотрансформация, регулация и адаптация.

След като се запознах с представените в процедурата дисертационен труд и придружаващите го научни трудове и въз основа на направения анализ на тяхната значимост и съдържащи се в тях научни и научно-приложни приноси, потвърждавам, че представеният дисертационен труд и научните публикации към него, качеството и оригиналността на представените в тях резултати и постижения, отговарят и удовлетворяват напълно минималните национални изисквания на ЗРАСРБ и Правилника за приложението му за придобиване на образователната и научна степен „доктор" в научната област 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки (Биохимия).

Въз основа на гореизложеното, препоръчвам на Научното жури да присъди на Стефка Стоева образователна и научна степен „Доктор" в професионално направление 4.3. Биологически науки (Биохимия).

5.11.2026г.
София

Член на НЖ:

Заличено на основание чл. 5, §1, б. „В" от Регламент (ЕС) 2016/679

проф. д-р Светла Петрова
(Катедра „Биохимия", БФ, СУ)