

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Христина Христова Ночева-Димитрова, дм,
Медицински Университет - София, Медицински Факултет,
Каедра Физиология и Патофизиология,

въз основа на **Заповед № 1024 /02.04.2025 г.**, на **Ректора на МУ-Плевен** за избор на научно жури във връзка със защитата на дисертационен труд на **Калина Стефчева Илиева**, докторант редовна форма на обучение към Катедра “Анатомия, цитология, хистология и биология” за придобиване на образователна и научна степен “Доктор”, професионално направление 7.1. „Медицина”, по докторска програма „Медицинска биология”

Декларирам, че нямам съавторство с кандидата, както и друг потенциален конфликт на интереси.

Представеният от докторантката Калина Илиева дисертационен труд, на тема: **“Ефекти на мелатонинергични препарати върху животински модели на невродегенеративни заболявания”**, включва 146 страници и е структуриран както следва: Заглавна страница, Съдържание – 2 стр., Списък на съкращения - 2 стр., Въведение – 2 стр., Литературен обзор - 40 стр., Цел и Задачи - 1 стр., Материали и методи - 12 стр., Резултати - 43 стр., Обсъждане – 10 стр., Изводи - 1 стр., Справка за приносите на дисертационния труд и Приложения – 2 стр., Библиография - 28 стр., Резюме на английски език – 1 стр.

Болестта на Алцхаймер (БА) е широко разпространено невродегенеративно заболяване, свързано с прогресивно задълбочаващи се промени в емоционалния статус на пациентите и когнитивен дефицит, нарушаващи качеството и ограничаващи продължителността на живота. Тревожната статистика, че заболяването засяга над 55 милиона души по света, а за периода 1990-2019 г. е отчетено увеличение с 147.95%, прави дисертационния труд социално значим.

Темата на дисертацията е съвременна и актуална, с подчертано приложно значение.

Литературният обзор включва актуалната към момента информация относно етиологията и патогенезата на БА. За целта са използвани множество източници, които са актуални – предимно след 2015 г. Социалната значимост на заболяването и обстоятелството, че не съществува категорично ефективно лечение за него, обосновават търсенията в тази насока.

Целта на дисертационния труд – проучване **ефикасността на антидепресанта агомелатин, прилаган профилактично или палиативно, върху патогенезата, индуцирана чрез интрацеребровентрикуларна инфузия на токсини и свързана с поведенчески, биохимични и клетъчни аномалии при два животински модела на БА**, според мен, е добре формулирана, отговаря на заложената тема и съответства на по-нататъшната разработка на дисертационния труд.

Задачите изглеждат адекватни на поставената цел - ясно формулирани и последователно заложиени.

Изпълнението на поставените цели включва създаването на два различни модела на спорадична БА (стрептозотоцинов и амилоиден), чиято коректна индукция е надлежно верифицирана. По-нататм дисертационният труд предвижда отчитане на разликите между контролните и експерименталните (третирани с агомелатин) животни, посредством богат набор от *in vivo* изследвания (върху паметта, тревожността и депресивно-подобното поведение), както и чрез определяне на биохимични маркери и хистологичен анализ на срезове от мозъчни структури.

Материалите, методите и извършената от докторантката работа са подробно и коректно описани: експерименталният дизайн и протоколите са предствени схематично за пределна яснота и прегледност; експерименталните

групи са старателно описани; изборът на конкретните, включени в изследването тестове, е разумно обоснован.

Получените собствени данни от *in vivo*–изследванията, биохимията и хистохимията са обстойно описани, пояснени и нагледно обобщени в 32 фигури, между които и снимки на хистологичните находки.

Последващото обсъждане анализира изложените собствени данни, обобщавайки, че хроничното третиране с агомелатин повлиява положително патогенезата при двата използвани модела на спорадична БА. Резултатите от опитите отчитат благоприятно въздействие върху коморбидните поведенчески нарушения, изразено чрез ефекта върху емоционалния статус и когнитивните функции на животните; отчетен е невропротективен и противовъзпалителен ефект (доказан чрез коригиране нивата на неврологичните маркери). Направени са и връзки с други подобни проучвания и са изложени конкордиращи с резултатите на дисертационния труд литературни данни.

Изводите обобщават вече изложените резултати, като логично водят към заслужените приноси на разработката. Приемам така формулираните приноси, като считам за особено съществени тези с оригинален характер.

Реализирани са три, свързани с дисертационния труд, публикации на докторантката, реферирани в *Web of Science* и *Scopus*, в които К. Илиева е първи автор.

Авторефератът отразява адекватно извършената експериментална и научна дейност във връзка с дисертационния труд.

Представеният от докторантката доказателствен материал покрива МНИ: 89 т. (при необходими 80).

Рекапитулирайки изложеното дотук, считам, че предложеният труд притежава сериозен научен потенциал: актуална и социално значима тематика, съчетана с адекватен и достатъчен брой използвани методики, разнородни и

коректно проведени изследвания, обективен доказателствен материал в подкрепа на получените резултати с конкретно практическо приложение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагам присъждане на образователната и научна степен “доктор”, професионално направление 7.1. „Медицина”, по докторска програма „Медицинска биология”, на Калина Стефчева Илиева за нейния дисертационен труд “ЕФЕКТИ НА МЕЛАТОНИНЕРГИЧНИ ПРЕПАРАТИ ВЪРХУ ЖИВОТИНСКИ МОДЕЛИ НА НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ” .

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

/доц. д-р Христина Ночева, дм /

София, 17.04.2025 г.

STATEMENT

by Assoc. Prof. Dr. Hristina Hristova Nocheva-Dimitrova, PhD,
Medical University - Sofia, Faculty of Medicine,
Department of Physiology and Pathophysiology,

Pursuant to **Order № 1024 /02.04.2025** r., of the Rector of MU-Pleven for the selection
of a scientific jury in connection with the defense of the dissertation of **Kalina
Steftcheva Ilieva**, full-time PhD student at the Department of Anatomy, Cytology,
Histology and Biology for the acquisition of the educational and scientific degree
"Doctor", professional field 7.1. "Medicine",
under the doctoral program "Medical Biology"

I declare no co-authorship with the candidate, as well as no other potential conflict
of interest.

The dissertation presented by doctoral student Kalina Ilieva, on the topic: “**Effects
of melatonergic drugs on animal models of neurodegenerative diseases**”, includes 146
pages and is structured as follows: Title page, Table of Contents – 2 pages, List of
abbreviations - 2 pages, Introduction – 2 pages, Literature review - 40 pages, Aim and
Objectives - 1 page, Materials and methods - 12 pages, Results - 43 pages, Discussion –
10 pages, Conclusions - 1 page, Reference for the contributions of the dissertation work
and Appendices – 2 pages, Bibliography - 28 pages, Summary in English – 1 page.

Alzheimer's disease (AD) is a widespread neurodegenerative disease associated
with progressively worsening changes in the emotional status of patients and cognitive
deficits, impairing the quality and limiting the duration of life. The alarming statistics that
the disease affects over 55 million people worldwide, and for the period 1990-2019 an
increase of 147.95% has been reported, makes the dissertation work socially significant.

The topic of the dissertation is contemporary and relevant, with a strong applied significance.

The literature review includes the current information on the etiology and pathogenesis of AD. For this purpose, multiple sources were used that are current - mainly after 2015. The social significance of the disease and the fact that there is no categorically effective treatment for it, justify the searches in this direction.

The aim of the dissertation work – **to study the efficacy of the antidepressant agomelatine, administered prophylactically or palliatively, on the pathogenesis induced by intracerebroventricular toxin infusion and associated with behavioral, biochemical and cellular abnormalities in two animal models of AD, in my opinion, is well formulated, responds to the topic and corresponds to the further development of the dissertation work.**

The tasks seem adequate to the set goal - clearly formulated and consistently set.

The implementation of the set goals includes the creation of two different models of sporadic AD (streptozotocin and amyloid), the correct induction of which is duly verified. Furthermore, the dissertation work envisages taking into account the differences between control and experimental (agomelatine-treated) animals, through a wide range of in vivo studies (on memory, anxiety and depressive-like behavior), as well as through the determination of biochemical markers and histological analysis of sections of brain structures.

The materials, methods and the work performed by the doctoral student are described in detail and correctly: the experimental design and protocols are presented schematically for maximum clarity and overview; the experimental groups are thoroughly described; the choice of the specific tests included in the study is reasonably justified.

The obtained own data from *in vivo* results, biochemistry and histochemistry are thoroughly described, explained and clearly summarized in 32 figures, including photographs of the histological findings.

The following discussion analyzes the presented own data, summarizing that chronic treatment with agomelatine positively affects the pathogenesis in both used models of sporadic AD. The results report a beneficial effect on comorbid behavioral disorders, expressed through the effect on the emotional status and cognitive functions of the animals; a neuroprotective and anti-inflammatory effect was reported (proven by correcting the levels of neurological markers). Links to other similar studies have also been made and literature data that are consistent with the results of the dissertation are presented.

The conclusions summarize the results already presented, logically leading to the merited contributions of the work. I accept the contributions thus formulated, considering those of an original nature to be particularly significant.

Three publications related to the dissertation work by the doctoral student have been realized, referenced in *Web of Science* and *Scopus*, in which K. Ilieva is the first author.

The Abstract adequately reflects the experimental and scientific work carried out in connection with the dissertation work.

The evidence presented by the doctoral student covers the MNR: 89 points (80 required).

Recapitulating what has been stated so far, I believe that the proposed work has serious scientific potential: a current and socially significant topic, combined with an adequate and sufficient number of methodologies used, diverse and correctly conducted research, objective evidence in support of the obtained results with specific practical application.

CONCLUSION

I propose awarding the educational and scientific degree "Doctor", professional field 7.1. "Medicine", under the doctoral program "Medical Biology", to Kalina Stefcheva Ilieva for her dissertation work "Effects of melatonergic drugs on animal models of neurodegenerative diseases".

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

Assoc. Prof. Dr. Hristina Nocheva, MD

Sofia, 17.04.2025