

РЕЗЕНЗИЯ
от проф. д-р Маргарита Стефанова Великова, д.м.
Катедра „Физиология и патофизиология“
Медицински университет - Варна

на дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ по докторска програма „Физиология на човека“, професионално направление: 7.1. Медицина

Автор: д-р Ивелина Иванова Химчева

Катедра „Физиология и патофизиология“, МУ-Плевен

Тема на дисертационния труд: **„Ефекти на нови аналози на ноцицептина върху болковата перцепция при остър и хроничен имобилизационен стрес“**

Научни ръководители:

проф. д-р Галя Ставрева-Маринова, д.м.;

проф. д-р Адриана Бочева, д.м. (†)

Рецензията е изготвена съгласно Заповед № 4442/25.11.2025г на Ректора на МУ-Плевен, според която съм определена за член на Научно жури. Предоставени са ми материали на електронен носител, които съответстват на изискванията на ПРАС в МУ-Плевен.

Кратки биографични данни

Д-р Ивелина Химчева завършва Висш Медицински институт - Плевен и получава ОКС магистър по медицина през 2001г. От 2008г. работи като преподавател в Сектор „Физиология“ към Катедра „Физиология и патофизиология“, МУ-Плевен; през 2013г. придобива специалност по физиология. През 2021г. е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка за придобиване на ОКС „Доктор“.

Наукометричен анализ и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е представен на 188 страници и включва: Въведение 2 стр., Литературен обзор - 61 стр.; Цел и задачи - 1 стр; Материали и методи – 6 стр.; Резултати и обсъждане – 69 стр., Изводи и приноси - 3 стр., Библиография - 32 стр. Библиографията съдържа 573 литературни източника, от които 24% са публикувани през последните 10 години.

Актуалност на темата

Дисертационният труд на д-р Ивелина Химчева представя изследвания по актуална и значима научна тема, свързана с разкриване на механизмите, регулиращи ноцицепцията, стреса и особено стрес-индуцираната аналгезия (SIA). Проучването на ефектите на нови аналози на ноцицептина върху болковата перцепция при остър и хроничен имобилизационен стрес е с висока научна и клинична значимост в три аспекта:

Хроничната болка и стресът представляват значими и широко разпространени здравни проблеми в съвременното общество, а тяхното взаимодействие се отразява на качеството на живот, работоспособността и психичното здраве на индивида. Разбирането на механизмите, чрез които стресът влияе върху ноцицепцията, е от съществено значение за разработването на по-ефективни терапевтични стратегии.

Ендогенният пептид ноцицептин, и неговият специфичен рецептор ORL-1 (NOP) формират опиоидоподобна система, която играе ключова роля в регулацията на болковата перцепция и стресовия отговор. Системата ноцицептин/ноцицептинов рецептор, ORL-1 действа като интегративен модулатор на болката и стреса, инхибирайки или улеснявайки предаването на болка в зависимост от контекста, мястото на действие и нивото на стрес, и по този начин помага за фината настройка на баланса между аналгезия/хипералгезия при стрес. При остър стрес тя може да участва в стрес-индуцирана аналгезия, като част от адаптивния отговор на организма. При хроничен стрес обаче, поради промени в експресията и чувствителността на ORL-1 рецепторите, може да се развие хипералгезия, нарушена емоционална регулация и хронични болкови състояния.

Поради участието си както в ноцицепцията, така и в стресовите реакции, ноцицептин/ORL-1 системата има обещаващ терапевтичен потенциал. Модулацията ѝ чрез агонисти или антагонисти на ORL-1 рецептора може да доведе до разработване на нови аналгетични средства с по-нисък риск от зависимост и по-добър профил на безопасност в сравнение с класическите опиоиди.

Изследването на ефектите на нови аналози на ноцицептина върху болковата перцепция би допринесло за изясняване на механизмите, чрез които стресът модифицира болковата чувствителност. Актуалността на проблема се определя и от необходимостта за намиране на по-ефективни и безопасни подходи за лечение на свързаните със стрес болкови състояния.

Литературен обзор. Познаване на проблема

Литературният обзор е интелигентно и компетентно написан. Направен е информативен и добре структуриран преглед на съществуващата до момента научна информация по темата. Представени са съвременните познания за мозъчните системи, свързани с преработка на информацията за болковото възприятие и реакцията на стрес. Подробно е обсъдена организацията на ноцицептивната система, участието на нейните компоненти, както и на различни мозъчни структури във възникването на болковата перцепция. Детайлна е и информацията за стрес-реализиращите системи, както и за нарушенията в тяхното функциониране при хроничен стрес. Специално внимание е отделено на стрес-индуцираната аналгезия (SIA) – временно понижаване на болковата чувствителност в отговор на някои видове стресови стимули. Реакцията се опосредства от сложни неврохормонални механизми, сред които научен интерес представлява разкриване на ролята на ноцицептиновата система, участваща в регулацията на болковата чувствителност и ендогенната аналгезия, включително в условия на SIA. Обзорът е подробен, задълбочен, същевременно ясен, онагледен с 6 фигури и 2 таблици. Докторантката показва отлично познаване на научната литература, свързана с разработваната тема и умение да систематизира и анализира научната информация.

Цел, Задачи, Методи

Целта и задачите на дисертационния труд са ясно и конкретно формулирани. Правилно са подбрани методичните подходи за постигане на поставената цел - изследване аналгетичните ефекти на нови аналози на ноцицептина – [Orn9]N/OFQ(1-13)NH₂ и [Orn9,Orn13]N/OFQ(1-13)-NH₂ върху болковата перцепция, както и взаимодействието им с опиоидната, ноцицептиновата и азотноокисната системи при остър и хроничен имобилизационен стрес.

Считам, че в методологично отношение дисертационния труд е изпълнен на високо ниво. Използвани са 2 нови аналози на ноцицептин N/OFQ(1-13)NH₂ – [Orn9]N/OFQ(1-13)NH₂ за оценка на влиянието на структурната промяна върху аналгетичната активност на пептида, както и NOP-селективен антагонист, неселективен опиоиден рецепторен антагонист, L-NAME (NOS инхибитор) и L-arginine за оценка на взаимодействието с опиоидната, ноцицептиновата и азотноокисната системи при модели на стрес. Прилаганите in vivo тестове: ноцицептивни (с механично и термично дразнене) и модели на

имобилизационен стрес (остър и хроничен), както и имунологични методи за определяне на серумни концентрации на хормони, са адекватни и информативни, проучванията са проведени в логична последователност. Доколкото острият и хроничният имобилизационен стрес водят до различна невробиологична адаптация на организма, изследването на действието на ноцицептиновите аналози при двата модела позволява по-дълбоко разбиране на динамичните промени в болковата перцепция и стрес-индуцираната аналгезия.

Резултати и обсъждане

За обработка на данните са използвани съвременни статистически методи. Резултатите, са представени информативно, изчерпателно и са онагледени с 32 фигури.

Резултатите са представени и анализирани в 3 основни направления, свързани с :

- 1/ Аналгетични ефекти на ноцицептин - N/OFQ(1-13)NH₂ и аналози – [Orn⁹]N/OFQ(1-13)NH₂, [Orn⁹,Orn¹³]N/OFQ(1-13)NH₂ върху ноцицепцията, като са използвани тестове за механично- или термично- индуцирана болка при интактни животни и животни, подложени на остър или хроничен имобилизационен стрес.
- 2/ Влияния, съответно на селективен антагонист на ноцицептиновия рецептор, неселективен опиоиден рецепторен антагонист и азотноокисната система, върху аналгетичните ефекти на ноцицептин и аналозите при трите групи животни.
- 3/ Ефекти на ноцицептин и аналозите върху серумните нива на АСТН, кортизол и адреналин при остър и хроничен имобилизационен стрес.

Данните за ефектите на новосинтезирани аналози на ноцицептина върху болковата перцепция и взаимодействието им с ключови невромодулаторни системи, участващи в ноцицепцията, са компетентно и подробно дискутирани. Представянето на резултатите е систематично, отличава се с прецизност, задълбоченост, и разкрива ефективността на избрания изследователски подход. Извършеният анализ е интерпретиран в контекста на наличната по темата информация от съвременни научни източници. Както в обзора, така и в обсъждането, д-р Химчева демонстрира отлични аналитични умения умения при работа с литературни източници и научни данни.

Изводи, приноси и значимост на дисертационния труд

Получените научни резултати са интересни и оригинални. Формулираните 13 изводи са обосновани, логични и обобщават адекватно резултатите.

Приемам посочените 7 научни приноса с оригинален характер, доколкото за първи път са изследвани:

- ефектите на новосинтезирани аналози на ноцицептин при интактни животни и при животни със стрес- индуцирана аналгезия (SIA), предизвикана от остър и хроничен имобилизационен стрес.
- съвместните ефекти на ноцицептин или новосинтезираните аналози съответно с NOP- селективен антагонист (JTC-801), неселективен опиоиден рецепторен антагонист (налуксон) и модулатори на NOS системата (L-NAME и L-arginine) при интактни животни и при животни със SIA
- ефектите на ноцицептин и новосинтезираните аналози върху серумните нива на АСТН, кортизол и адреналин при остър и хроничен имобилизационен стрес.

Считам, че научното изследване има и приложно значение, тъй като използването на синтетични аналози на ноцицептина позволява, чрез селективно активиране или блокиране на NOP рецепторите, да се добие представа за терапевтичния потенциал на аналозите. Получените данни създават основа за разработване на нови аналгетици с различен механизъм на действие и потенциално по-малко нежелани ефекти в сравнение с класическите опиоиди. Анализът на съвместните ефекти с опиоидни антагонисти и модулатори на NOS системата би могъл да подпомогне рационалното комбиниране на лекарствените средства. Резултатите имат значение за бъдещи проучвания при стрес-асоциирани и хронични болкови състояния.

Публикации към дисертационния труд

Във връзка с дисертационния труд са представени 5 пълнотекстови публикации, от които една в списание, реферирано и индексирено в световноизвестна база данни с научна информация, и четири в нереферирани национални научни издания. В три от статиите д-р Химчева е първи автор, което е доказателство за водещата и роля в проведените изследвания. Резултатите и някои теоретични аспекти на дисертационния труд са популяризирани при участия в 12 български и международни научни форуми. Дисертационният труд е резултат

от научно-изследователската дейност в хода на 3 научни проекта, осъществени от Катедра „Физиология и патофизиология“, МУ-Плевен, в периода 2014- 2020 г.

Автореферат

Авторефератът в обем 68 стр. е изготвен в съответствие с нормативните изисквания и отразява вярно, точно и синтезирано цялостния дисертационен труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд е разработен в съответствие със стандартите за изготвянето му в съответното професионално направление и отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав (ЗРАСРБ), Правилника за прилагането му (ПРАС) му и ПРАС на МУ-Плевен. Той показва задълбочена теоретична подготовка на докторантката, компетентност при използването на изследователските методи, способност за планиране и организиране на експерименталното изследване, за представяне на получените резултати и тяхната интерпретация. Получени са нови, оригинални експериментални данни за модулация на болковата перцепция от синтетични аналози на ноцицептина при модели на остър и хроничен имобилизационен стрес. Дисертационният труд показва, че д-р Химчева притежава необходимите теоретични и професионални познания и умения за извършване на високостойностна научно-изследователска дейност.

Давам *положителна оценка на дисертационния труд* и предлагам на Научното жури да присъди образователната и научна степен „Доктор“ на д-р Ивелина Иванова Химчева в докторска програма „Физиология на човека“.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

15.01.2026г

Рецензент:

/проф. д-р Маргарита Великова, д.м./

REVIEW

by Prof. Margarita Stefanova Velikova, MD, PhD

Department of Physiology and Pathophysiology, Medical University – Varna

of a dissertation for the acquisition of the educational and scientific degree “Doctor” in the doctoral program “Human Physiology,” professional field 7.1. Medicine

Author: Dr. Ivelina Ivanova Himcheva

Department of Physiology and Pathophysiology, MU–Pleven

Dissertation topic: “Effects of new nociceptin analogs on pain perception in acute and chronic immobilization stress”

Scientific supervisors:

Prof. Galya Stavreva-Marinova, MD, PhD

Prof. Adriana Bocheva, MD, PhD (†)

This review was prepared in accordance with Order No. 4442/25.11.2025 of the Rector of MU–Pleven, by which I was appointed as a member of the Scientific Jury. The materials were provided to me in electronic format and comply with the requirements of the Regulations for Academic Staff Development at MU–Pleven.

Brief biographical data

Dr. Ivelina Himcheva graduated from the Higher Medical Institute – Pleven and obtained a Master’s degree in Medicine in 2001. Since 2008, she has worked as a lecturer in the “Physiology” Section of the Department of Physiology and Pathophysiology at MU–Pleven; in 2013, she acquired a specialty in physiology. In 2021, she was enrolled as a PhD candidate in independent training for the acquisition of the educational and scientific degree “Doctor.”

Scientometric analysis and evaluation of the dissertation

The dissertation comprises 188 pages and includes: Introduction – 2 pp.; Literature Review – 61 pp.; Aim and Objectives – 1 p.; Materials and Methods – 6 pp.; Results and Discussion – 69 pp.; Conclusions and Contributions – 3 pp.; References – 32 pp. The bibliography contains 573 sources, 24% of which were published in the last 10 years.

Relevance of the topic

The dissertation by Dr. Ivelina Himcheva presents research on a current and significant scientific topic related to elucidating the mechanisms regulating nociception, stress, and particularly stress-induced analgesia (SIA). The study of the effects of new nociceptin analogs on pain perception in acute and chronic immobilization stress has high scientific and clinical significance in three aspects:

Chronic pain and stress represent significant and widespread health problems in modern society, and their interaction affects quality of life, work capacity, and mental health. Understanding the mechanisms through which stress influences nociception is essential for developing more effective therapeutic strategies.

The endogenous peptide nociceptin and its specific receptor ORL-1 (NOP) form an opioid-like system that plays a key role in regulating pain perception and the stress response. The nociceptin/nociceptin receptor ORL-1 system acts as an integrative modulator of pain and stress, inhibiting or facilitating pain transmission depending on the context, site of action, and level of stress, thereby helping to finely tune the balance between analgesia and hyperalgesia under stress. In acute stress, it may participate in stress-induced analgesia as part of the organism's adaptive response. In chronic stress, however, due to changes in ORL-1 receptor expression and sensitivity, hyperalgesia, impaired emotional regulation, and chronic pain conditions may develop.

Due to its involvement in both nociception and stress responses, the nociceptin/ORL-1 system has promising therapeutic potential. Its modulation through ORL-1 receptor agonists or antagonists may lead to the development of new analgesic agents with a lower risk of dependence and a better safety profile compared to classical opioids.

The investigation of the effects of new nociceptin analogs on pain perception would contribute to clarifying the mechanisms through which stress modifies pain sensitivity. The relevance of the problem is also determined by the need to find more effective and safer approaches for the treatment of stress-related pain conditions.

Literature Review. Knowledge of the problem

The literature review is written intelligently and competently. An informative and well-structured overview of the existing scientific information on the topic to date is presented. Contemporary

knowledge of the brain systems involved in processing pain perception and the stress response is described. The organization of the nociceptive system, the participation of its components, as well as various brain structures in the emergence of pain perception, are discussed in detail. Information on stress-executing systems and disturbances in their functioning under chronic stress is also provided in detail. Special attention is paid to stress-induced analgesia (SIA) - a temporary reduction in pain sensitivity in response to certain types of stress stimuli. This response is mediated by complex neurohormonal mechanisms, among which scientific interest lies in elucidating the role of the nociceptin system, involved in the regulation of pain sensitivity and endogenous analgesia, including under conditions of SIA. The review is thorough, in-depth, and at the same time clear, illustrated with 6 figures and 2 tables. The doctoral candidate demonstrates excellent knowledge of scientific literature related to the topic under study and an ability to systematize and analyze scientific information.

Aim, Objectives, Methods

The aim and objectives of the dissertation are clearly and specifically formulated. Appropriate methodological approaches have been correctly selected to achieve the stated aim—to investigate the analgesic effects of new nociceptin analogs, [Orn9]N/OFQ(1-13)NH₂ and [Orn9,Orn13]N/OFQ(1-13)NH₂, on pain perception, as well as their interactions with the opioid, nociceptin, and nitric oxide systems under acute and chronic immobilization stress.

In my view, from a methodological standpoint, the dissertation is prepared at a high level. Two new analogs of nociceptin N/OFQ(1-13)NH₂ were used—[Orn9]N/OFQ(1-13)NH₂ to assess the influence of structural modification on the peptide's analgesic activity, as well as a NOP-selective antagonist, a non-selective opioid receptor antagonist, L-NAME (a NOS inhibitor), and L-arginine to evaluate interactions with the opioid, nociceptin, and nitric oxide systems in stress models. The applied in vivo tests—nociceptive (mechanical and thermal stimulation) and immobilization stress models (acute and chronic), as well as immunological methods for determining serum hormone concentrations—are appropriate and informative, and the studies were conducted in a logical sequence. Since acute and chronic immobilization stress lead to different neurobiological adaptations of the organism, studying the action of nociceptin analogs in both models allows for a deeper understanding of dynamic changes in pain perception and stress-induced analgesia.

Results and Discussion

Modern statistical methods were used for data processing. The results are presented informatively and comprehensively and are illustrated with 32 figures.

The results are presented and analyzed in three main directions related to:

1. The analgesic effects of nociceptin N/OFQ(1-13)NH₂ and its analogs—[Orn9]N/OFQ(1-13)NH₂ and [Orn9,Orn13]N/OFQ(1-13)NH₂—on nociception, using tests of mechanically or thermally induced pain in intact animals and in animals subjected to acute or chronic immobilization stress.
2. The effects of, respectively, a selective nociceptin receptor antagonist, a non-selective opioid receptor antagonist, and the nitric oxide system on the analgesic effects of nociceptin and its analogs in the three groups of animals.
3. The effects of nociceptin and its analogs on serum levels of ACTH, cortisol, and adrenaline under acute and chronic immobilization stress.

The data on the effects of newly synthesized nociceptin analogs on pain perception and their interactions with key neuromodulator systems involved in nociception are competently and thoroughly discussed. The presentation of the results is systematic, distinguished by precision and depth, and reveals the effectiveness of the chosen research approach. The analysis is interpreted in the context of available contemporary scientific sources on the topic. Both in the review and in the discussion, Dr. Himcheva demonstrates excellent analytical skills in working with literary sources and scientific data.

Conclusions. Contributions and significance of the dissertation

The scientific results obtained are interesting and original. The 13 formulated conclusions are well-founded, logical, and adequately summarize the results.

I accept the stated 7 scientific contributions of an original nature, insofar as, for the first time, the following have been investigated:

- the effects of newly synthesized nociceptin analogs in intact animals and in animals with stress-induced analgesia (SIA) caused by acute and chronic immobilization stress;
- the combined effects of nociceptin or the newly synthesized analogs, respectively, with a NOP-selective antagonist (JTC-801), a non-selective opioid receptor antagonist

(naloxone), and modulators of the NOS system (L-NAME and L-arginine) in intact animals and in animals with SIA;

- the effects of nociceptin and the newly synthesized analogs on serum levels of ACTH, cortisol, and adrenaline under acute and chronic immobilization stress.

I believe that the scientific study also has practical significance, since the use of synthetic nociceptin analogs allows, through selective activation or blockade of NOP receptors, an assessment of the therapeutic potential of these analogs. The obtained data create a basis for the development of new analgesics with different mechanisms of action and potentially fewer adverse effects compared to classical opioids. The analysis of combined effects with opioid antagonists and modulators of the NOS system could support the rational combination of medicinal agents. The results are significant for future studies in stress-associated and chronic pain conditions.

Publications related to the dissertation

In connection with the dissertation, 5 full-text publications are presented, one of which is in a journal indexed in a world-renowned scientific database, and four in non-refereed national scientific journals. In three of the articles, Dr. Himcheva is the first author, which is evidence of her leading role in the conducted research. The results and some theoretical aspects of the dissertation have been disseminated through participation in 12 Bulgarian and international scientific forums. The dissertation is the result of research activities conducted within three scientific projects carried out by the Department of Physiology and Pathophysiology, MU–Pleven, in the period 2014–2020.

Abstract

The abstract, with a length of 68 pages, is prepared in accordance with regulatory requirements and accurately, precisely, and concisely reflects the entire dissertation.

CONCLUSION

The dissertation has been developed in accordance with the standards for its preparation in the respective professional field and meets the requirements of the Law on the Development of Academic Staff, its Implementing Regulations, and the Regulations of MU–Pleven. It demonstrates the doctoral candidate's in-depth theoretical training, competence in the use of research methods,

ability to plan and organize experimental research, and to present and interpret the obtained results. New, original experimental data have been obtained on the modulation of pain perception by synthetic nociceptin analogs in models of acute and chronic immobilization stress. The dissertation shows that Dr. Himcheva possesses the necessary theoretical and professional knowledge and skills to carry out high-quality scientific research.

I give *a positive evaluation of the dissertation* and propose that the Scientific Jury award the educational and scientific degree “Doctor” to Dr. Ivelina Ivanova Himcheva in the doctoral program “Human Physiology.”

На основание чл.59 от ЗЗЛД

15.01.2026

Reviewer:

/Prof. M.Velikova, MD /