

**До Председател на научно жури, назначено
със заповед N-4432/25.11.2025 на Ректора на
Медицински университет Плевен**

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Иванка Илиева Костадинова, дм,

МУ- Пловдив, катедра "Фармакология и клинична фармакология"

за дисертационен труд на тема „Ефекти на нови аналози на ноцицептина върху
болковата перцепция при остър и хроничен имобилизационен стрес“

за присъждане на ОНС «Доктор»

на Ивелина Иванова Химчева, докторант на самостоятелна подготовка

в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление
7.1 Медицина,

Докторска програма: Физиология на човека

Научни ръководители: **проф. д-р Галя Ставрева-Маринова, д.м.**

проф. д-р Адриана Бочева, д.м. (†)

Общо представяне на процедурата и д-р Химчева

Д-р Химчева е отчислена с право на защита със заповед N 1061/08.04.2024 година на Ректора на МУ-Плевен. Етапите на докторантурата за допускане до публична защита са спазени. Д-р Химчева е представила всички необходими документи, съгласно изискванията на МУ-Плевен. Документите са подрени коректно. Това улеснява членовете на журито при проследяване на проведената процедура. Оценявам положително сериозното отношение на докторантката и научните ѝ ръководители и госпожа Русева по време на всички етапи на провежданата процедура. Няма нарушение на процедурата. Нямам общи трудове с д-р Химчева.

Дисертационният труд на д-р Ивелина Химчева е с обем 188 страници. Структуриран е правилно, съгласно изискванията за придобиване на ОНС „Доктор“ на МУ-Плевен. Спазено е съотношението между отделните части на дисертационен труд: Получените резултати са представени в 40 фигури. В дисертационния труд са показани и 2 таблици. Онагледяването на данните улеснява оценката и контрола при рецензирането на труда. В книгописа са посочени 573 заглавия, 96 - от последните пет години. Докторантката е използвала съвременна литература в литературния обзор и в обсъждането на резултатите. Литературният обзор, обсъждането на резултатите, изводите на дисертационния труд са съобразени с най-новите научни данни в достъпната литература по темата.

Кратки биографични данни и професионално развитие на д-р Химчева

Д-р Ивелина Химчева завършва средното си образование в Силистра в гимназия с разширено изучаване на френски език. През 2001 тя се дипломира като матистър лекар в МУ-Плевен. От 01.09.2002 година до 01.09.2007 година работи в ЦСМП град Силистра. От 01.05. до 30.11.2007 година д-р Химчева работи в Специализирана болница за активно лечение по кардиология в Плевен. От 01.04.2008 година до момента е преподавател в катедрата по Физиология и Патифизиология, сектор “Физиология” на МУ-Плевен. Преподава физиология на български и английски език на студенти по медицина, фармация, медицински сестри, акушерки, рехабилитатори. Провела е обучение в курсове за вътрешни одитори, за работа с лабораторни животни, по медицинска педагогика, методология на научно-изследователската дейност, приложение на епидемиологията и биостатистиката в медицински научни изследвания. Д-р Химчева е отговорник по качество и акредитация в секция “Физиология”. През 2013 година тя придобива специалност “Физиология на човека”. Д-р Химчева е член на Българското дружество по физиологични науки и Българското пептидно дружество. Владее отлично френски и английски езици.

Актуалност и значимост на дисертационния труд

Темата на дисертационния труд е актуална и значима: Стресът е основен проблем на общественото здраве, свързан с физически и психически разстройства, икономически тежести и социални предизвикателства. По данни на изследване на Галъп с над 300000 участници от 131 държави като цяло 35,1% от анкетираните съобщават, че изпитват стрес, по-често при жените и в държави с по-висока доходност. Хроничният стрес

значително променя генната експресия като влияе на възпалението, имунния отговор и развитието на тъканите. Хроничният стрес води до биохимични и неврофизиологични промени, които засягат болковата чувствителност, включително регулацията NOS и модуляцията на NOP рецепторната система. Един от добре изследваните феномени, свързани със стресовата реакция, е стрес-индуцираната аналгезия (SIA) в отговор на остри стресови стимули като имобилизация, крайни температури или социална изолация. SIA се медира основно от ендогенната опиоидна система. Интерес представлява как ноцицептиновата система, съставена от неuropeптида ноцицептин/орфанин FQ (N/OFQ) и неговия специфичен рецептор NOP, повлияват тази болка.

Във въведението на дисертационния труд д-р Химчева обосновава избора на тема както и необходимостта от проучване на промяната на болковата перцепция при остър и хроничен имобилизационен стрес и нейното повлияване от новосинтезирани аналози на ноцицептина.

В литературния обзор д-р Химчева представя данни на други автори по темата на дисертационния труд. Някои от поставените въпроси и теми не са проучени подробно в достъпната литература или има противоречиви данни и мнения по поставените за разглеждане въпроси.. Обзорът е разделен на няколко части, свързани с поставената цел и задачи. В обзора докторантката е разгледала въпросите за ноцицептин, неговия рецептор, болката и стреса. Обсъдени са откриването и номенклатурата, генетичния, структурен и молекулен произход на ноцицептина, молекулната организация на NOP рецептора, функционалния профил и физиологична роля на ноцицептина (N/OFQ), неговия биосинтез и разграждане. Описано е свързването на ноцицептин с рецептора. Интерес представляват данните за видовете болка, класификацията на болката, ноцицептори, периферната сенситизация и възпалителната хипералгезия, централната сенситизация и невронна пластичност, десцендентното усилване на болката. Обсъдени са стрес реализиращите системи, ранните сигнални медиатори на стресовия отговор, същността и физиологичните основи на стрес индуцираната аналгезия и възможностите за нейното повлияване.

Целта е формулирана точно и коректно. Поставените в дисертационния труд 5 задачи подпомагат изпълнението на поставената цел, Целта и задачите имат както научно така и практическо значение. В дисертационния труд за изпълнение на поставените задачи Химчева е използвала съвременни, утвърдени методи за изследване. За опитите ин виво са използвани 402 мъжки плъха от порода Вистар с тегло 180-200

грама. Резултатите са представени, описани и обсъдени много задълбочено. За обработка на данните са използвани подходящи статистически тестове, които осигуряват достоверност и съпоставимост на получените резултати с данни на други автори. Докторантката притежава много добри компютърни умения, които ѝ помагат при презентирането и публикуването на получените резултати. Резултатите от изследването и обсъждането им са обобщени в няколко раздела, свързани с изпълнението на поставената цел и задачи: В **обсъждането** е представен сравнителен анализ на получените резултати и литературните данни от достъпната литература. Направено е коректно обсъждане на резултатите по направления на проучването. **Д-р Химчева** познава много добре литературата по темата на дисертационния труд, изказва своята позиция, анализира аргументирано получените резултати и направените 13 извода. Резултатите и обсъждането са свързани логично. Изводите са точно формулирани, отговарят на данните, получени в научния експеримент. Приемам без забележки посочените оригинални приноси, които реално произтичат от извършените експериментални изследвания и отразяват важни резултати, получени за първи път. Научните приноси имат значителна теоретична и реална приложна стойност.

По темата на дисертационния труд д-р Химчева е представила 8 пълнотекстови публикации, 3 в списания с импакт фактор, 19 участия в научни форуми и участие в 3 научни проекта. Посочените наукометрични данни потвърждават актуалността на темата на дисертационния труд на д-р Химчева и научна стойност на получените резултати.

Авторефератът на дисертационния труд „Ефекти на нови аналози на ноцицептина върху болковата перцепция при остър и хроничен имобилизационен стрес“ съдържа 69 страници. Резултатите са онагледени с 30 фигури. Авторефератът отразява основното съдържание на дисертационния труд и получените резултати. Спазени са изискванията, посочени в нормативните документи на МУ-Плевен.

Препоръката ми към д-р Химчева е да продължи с изследването на болковата перцепция и нейното повлияване при различни стресови модели.

Заклучение:

Комплексната ми оценката за дисертационния труд „Ефекти на нови аналози на ноцицептина върху болковата перцепция при остър и хроничен имобилизационен стрес“ на д-р Ивелина Химчева, автореферата, направените изводи, приноси, научни статии и участия в научни форуми е положителна. Темата на дисертацията е актуална.

Докторантката познава добре представения проблем, овладяла е съвременни методики, които използва при разработването на докторската си теза. Данните представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Плевен.. Разработката на дисертационния труд показва, че докторантката има задълбочени теоретични знания, притежава качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания. Д-р Химчева може да борави свободно с фактите от достъпната ѝ литература, изказва и защитава аргументирано собствената си позиция, сравнява и съпоставя получените собствени резултати с тези на други автори като търси причините за различията и приликите между тях.

Успешните защиты за ОНС „Доктор“ зависят от създадената творческа атмосфера в катедрите, сътрудничеството на различни специалисти, работата в екип, личностните и професионални качества на техните ръководители, които са утвърдени научни работници и администратори и членовете на техните екипи. Дисертационният труд на д-р Химчева е поредното доказателство за успешно сътрудничество и професионализъм.

Въз основа на гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** на на дисертационен труд „Ефекти на нови аналози на ноцицептина върху болковата перцепция при остър и хроничен имобилизационен стрес“ и убедено препоръчвам на почитаемото научно жури да гласува положително за присъждане на образователна и научна степен “ Доктор” на д-р Ивелина Иванова Химчева по докторска програма “ Физиология на човека”

На основание чл.59 от ЗЗЛД

.....

..Проф. д-р И. Костадинова,дм

To the Chairman of the Scientific Jury, appointed
by order N-4432/25.11.2025 of the Rector of
Medical University of Pleven

OPINION

by Prof. Dr. Ivanka Ilieva Kostadinova, MD,
MU- Plovdiv, Department of "Pharmacology and Clinical Pharmacology"
for the dissertation work on the topic "Effects of new nociceptin analogues on pain
perception in acute and chronic immobilization stress"
for awarding the PhD to Ivelina Ivanova Himcheva, doctoral student of independent
preparation
in the field of higher education 7.0 Health and Sports professional field 7.1 Medicine,
Doctoral program: Human Physiology
Scientific supervisors: Prof. Dr. Galya Stavreva-Marinova, MD
Prof. Dr. Adriana Bocheva, MD (†)

General presentation of the procedure and Iv. Himcheva MD,

I. Himcheva was discharged with the right to defend by order N 1061/08.04.2024 of the Rector of MU-Pleven. The stages of the doctoral program for admission to public defense have been met. Dr. Himcheva has submitted all the necessary documents, according to the requirements of MU-Pleven. The documents are filed correctly. This makes it easier for the jury members to follow the procedure. I positively assess the serious attitude of the doctoral student and her scientific supervisors and Mrs. Ruseva during all stages of the procedure. There is no violation of the procedure. I have no joint works with Himcheva.

The dissertation of Ivelina Himcheva is 188 pages long. It is structured correctly, according to the requirements for acquiring the PhD of MU-Pleven. The ratio between the individual parts of the dissertation is observed: The results obtained are presented in 40 figures. 2 tables are also shown in the dissertation. The visualization of the data facilitates the evaluation and control during the review of the

work. The bibliography lists 573 titles, 96 of which are from the last five years. The doctoral student has used contemporary literature in the literature review and in the discussion of the results. The literature review, the discussion of the results, and the conclusions of the dissertation are consistent with the latest scientific data in the available literature on the topic.

Relevance and significance of the dissertation

The topic of the dissertation is relevant and significant: Stress is a major public health problem, associated with physical and mental disorders, economic burdens and social challenges. According to a Gallup poll of over 300,000 participants from 131 countries, 35.1% of respondents reported experiencing stress, more often among women and in countries with higher incomes. Chronic stress significantly alters gene expression, affecting inflammation, immune response and tissue development. Chronic stress leads to biochemical and neurophysiological changes that affect pain sensitivity, including NOS regulation and modulation of the NOP receptor system. One of the well-studied phenomena related to the stress response is stress-induced analgesia (SIA) in response to acute stressful stimuli such as immobilization, extreme temperatures, or social isolation. SIA is mediated primarily by the endogenous opioid system. Of interest is how the nociceptin system, composed of the neuropeptide nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ) and its specific receptor NOP, mediates this pain.

In the introduction to the dissertation, . Himcheva justifies the choice of topic as well as the need to study the change in pain perception during acute and chronic immobilization stress and its influence by newly synthesized nociceptin analogues.

In the literature review Himcheva presents data from other authors on the topic of the dissertation. Some of the questions and topics raised have not been studied in detail in the available literature or there are contradictory data and opinions on the questions raised for consideration. The review is divided into several parts related to the set goal and objectives. In the review, the doctoral student has considered the issues of nociceptin, its receptor, pain and stress. The discovery and nomenclature, the genetic, structural and molecular origin of nociceptin, the molecular organization of the NOP receptor, the functional profile and physiological role of nociceptin (N/OFQ), its biosynthesis and degradation are discussed. The binding of nociceptin to the receptor is described. Of interest are the data on the types of pain, the classification of pain, nociceptors, peripheral sensitization and

inflammatory hyperalgesia, central sensitization and neuronal plasticity, and the descending amplification of pain. Stress-realizing systems, early signal mediators of the stress response, the essence and physiological foundations of stress-induced analgesia and the possibilities for its influence are discussed.

The goal is formulated precisely and correctly. The 5 tasks set in the dissertation work support the implementation of the set goal. The goal and tasks have both scientific and practical significance. In the dissertation work to implement the set tasks, Himcheva used modern, established research methods. For the in vivo experiments, 402 male Wistar rats weighing 180-200 grams were used. The results are presented, described and discussed in great detail. Appropriate statistical tests were used to process the data, ensuring the reliability and comparability of the results obtained with data from other authors. The doctoral student has very good computer skills, which help her in presenting and publishing the results obtained. The results of the study and their discussion are summarized in several sections related to the implementation of the set goal and tasks: The discussion presents a comparative analysis of the obtained results and the literature data from the available literature. A correct discussion of the results by areas of study has been made. Himcheva knows the literature on the topic of the dissertation very well, expresses her position, analyzes the obtained results and the 13 conclusions made in a reasoned manner. The results and the discussion are logically connected. The conclusions are precisely formulated, correspond to the data obtained in the scientific experiment. I accept without reservation the indicated original contributions, which actually arise from the experimental studies carried out and reflect important results obtained for the first time. The scientific contributions have significant theoretical and real applied value.

On the topic of the dissertation, Iv. Himcheva has presented 8 full-text publications, 3 in journals with an impact factor, 19 participations in scientific forums and participation in 3 scientific projects. The indicated scientometric data confirm the relevance of the topic of Iv. Himcheva's dissertation and the scientific value of the obtained results.

The abstract of the dissertation "Effects of new nociceptin analogues on pain perception in acute and chronic immobilization stress" contains 69 pages. The results are illustrated with 30 figures. The abstract reflects the main content of the dissertation and the obtained results. The requirements specified in the regulatory documents of MU-Pleven have been met.

My recommendation to Iv. Himcheva is to continue with the study of pain perception and its influence under different stress models.

Conclusion:

My comprehensive assessment of the dissertation work "Effects of new nociceptin analogues on pain perception in acute and chronic immobilization stress" by Dr. Ivelina Himcheva, the abstract, the conclusions made, contributions, scientific articles and participation in scientific forums is positive. The topic of the dissertation is relevant. The doctoral student knows the presented problem well, has mastered modern methodologies, which she uses in the development of her doctoral thesis. The data represent an original contribution to science and meet the requirements of the Act on the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria, The Regulations for the Implementation of the Law and the Regulations of MU - Pleven.. The development of the dissertation work shows that the doctoral student has in-depth theoretical knowledge, possesses qualities and skills for independent conduct of scientific research. Himcheva can freely handle the facts from the literature available to her, expresses and defends her own position with arguments, compares and contrasts her own results with those of other authors, looking for the reasons for the differences and similarities between them.

Successful defenses for the PhD depend on the creative atmosphere created in the departments, the cooperation of various specialists, teamwork, the personal and professional qualities of their leaders, who are established scientists and administrators and the members of their teams. Himcheva's dissertation is another proof of successful cooperation and professionalism. Based on the above, I confidently give my positive assessment of the dissertation "Effects of new nociceptin analogues on pain perception in acute and chronic immobilization stress" and I confidently recommend that the esteemed scientific jury vote positively for awarding the educational and scientific degree "Doctor" to Ivelina Ivanova Himcheva in the doctoral program "Human Physiology".

На основание чл.59 от ЗЗЛД

.....

Prof. I. Kostadinova, MD, PhD