

РЕЦЕНЗИЯ

От доц. д-р Мария Иванова Лазарова

Институт по невробиология - БАН

Член на Научно жури, избрано със Заповед на Директора на ИНБ № 45/11.08.2025 г.

По процедура за защита на дисертационен труд на тема: „ Проучване влиянието на мелатониновия дефицит върху някои механизми на стареене при експериментален модел на пинеалектомия “ за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР” в професионално направление 4.3 Биологически науки, от област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика по докторска програма „ Физиология на животните и човека“.

Автор на дисертационния труд: Десислава Здравкова Крушовлиева, задочен докторант в направление „Поведенческа невробиология“, ИНБ-БАН, с научни ръководители проф. д-р Яна Димитрова Чекаларова, ИНБ-БАН.

1. Биографични данни за кандидата

Десислава Здравкова Крушовлиева е завършила международни икономически отношения във Варненския свободен университет „Черноризец Храбър“ през 2005 г. С икономическото си образование тя работи на различни позиции в частния сектор до 2019 г. През 2021 г. получава магистърска степен по физиология на животните и човека към Биологическия факултет на Софийския университет „Св. Климент Охридски“ и е назначена като асистент в направление „Поведенческа невробиология“ към ИНБ-БАН. От 2022 г. е задочен докторант в докторска програма „Физиология на животните и човека“ в същото направление.

2. Описание на представените материали

Всички необходими документи за разкриване на процедура за публична защита на дисертационен труд за получаване на образователната и научна степен „Доктор” в Институт по невробиология са представени от кандидатката:

1. Мотивационно писмо
2. Автобиография по европейски образец
3. Диплома за образователно-квалификационна степен „магистър”
4. Дисертационен труд
5. Автореферат

6. Списък и отпечатыци на публикации
7. Справка за изпълнение на минималните изисквания
8. Протокол от семинара на ИНБ за разкриване на процедура по защита и избор на състав на научното жури.

3. Структура на дисертационния труд.

Представения ми за рецензия дисертационен труд е с обем 153 страници и е структуриран както следва: Заглавна страница, Съдържание – 3 стр., Списък на съкращения - 5 стр., Увод – 2 стр., Литературен обзор - 37 стр., Цел и Задачи - 1 стр., Материали и методи - 15 стр., Резултати - 35 стр., Обсъждане – 9 стр., Заключение – 2 стр., Изводи - 1 стр., Справка за приносите на дисертационния труд – 2 стр., Библиография - 34 стр., Списък на научни съобщения, цитирания и участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд – 2 стр.

4. Актуалност и значимост на дисертационния труд

Работата е посветена на изследване ролята на мелатониновия дефицит в процеса на стареене, както и предполагаемите механизми, чрез които този хормон модулира скоростта и характера на възрастовите промени при експериментален модел на пинеалектомия.

Стареенето е сложен биологичен процес, съпроводен от постепенен спад в когнитивните и емоционалните функции, както и от увеличен риск от невродегенеративни заболявания. В тази връзка, идентифицирането на молекулярни и хормонални фактори, които влияят върху темповете и характера на възрастовите промени, е от изключителна научна и обществена значимост.

Мелатонинът е хормон с доказани антиоксидантни, невропротективни и хронобиологични свойства. Натрупват се данни, че неговият дефицит, особено характерен при напредване на възрастта, може да играе ключова роля в ускоряването на процесите на стареене, включително чрез повлияване на стресовата реактивност, паметта и невроналната пластичност.

Темата е особено актуална в контекста на глобалното застаряване на населението и необходимостта от разработване на стратегии за поддържане на доброто когнитивно и психоемоционално здраве в напреднала възраст.

5. Литературен обзор

Литературният обзор е изчерпателен и добре структуриран в обем от 37 страници. Представени са основните аспекти отразяващи физиологичната роля на мелатонина и неговото участие в механизмите на стареене. Специално внимание е отделено на известните

в литературата данни за връзката между мелатониновата система и определени биохимични и молекулярни маркери, свързани със стресовия отговор, невропластичността и паметовите процеси като топлинните шокови протеини HspP70 и Hsp90 във фронталната кора и хипокамп, и сигналния път BDNF/ERK1/2/CREB в хипокамп. Прави впечатление лекотата с която е поднесен материала, което говори за солидна теоретична основа на докторантката и познаване на материята.

6. Цел и задачи

Експерименталната цел е ясно и конкретно дефинирана, в пълно съответствие с избраната тема. Поставените в дисертационния труд пет работни задачи подпомагат изпълнението на поставената цел, позволявайки умело да се сравняват ефектите на възрастта и пинеалектомията в конкретни възрастови точки върху продължителността на живота, емоционалното и когнитивно състояние на експерименталните животни. Изследвана е връзката между мелатониновата система, Hsp и BDNF/ERK1/2/CREB сигнални пътища във фронтална кора и хипокамп, като получените резултати са залегнали като оригинални изводи и приноси в настоящия дисертационен труд.

7. Материали и методи

За изпълнение на поставените задачи е използван утвърден експериментален модел на мелатонинов дефицит - хирургично отстраняване на епифизата, съчетан с един добре структуриран експериментален дизайн. Използваните поведенчески, физиологични, биохимични и имунохистохимични методи позволяват цялостно проследяване и сравняване на ефектите на стареенето и мелатониновия дефицит върху паметта, стресовия отговор и невропластичността при експерименталните животни и опосредстващите ги механизми. Експерименталните модели и методи са описани подробно и добре онагледени. За обработка на данните от направените изследвания са използвани подходящи статистически тестове, които осигуряват достоверност и съпоставимост на получените резултати.

8. Резултати

Получените собствени данни от поведенческите тестове, биохимичния анализ и хистологичните наблюдения са подробно представени, обяснени и нагледно обобщени в 19 фигури и 2 таблици, включително и снимки на хистологичните находки. Всички фигури, схеми и таблици са точни, с добра подредба и оформяне.

9. Обсъждане и заключение

Направено е изчерпателно и критично обсъждане. Стилът е ясен, конкретен, изложени са литературни данни кореспондиращи с резултатите на дисертационния труд. Вижда се добре

дефинирано заключение, като са посочени и ограниченията на така проведеното изследване.

Цялостното ми положително впечатление се затвърди и от обстоятелството, че докторантката е взела предвид направените от мен първоначални препоръки, като в окончателния вариант на дисертационния труд те са изцяло отразени и коригирани.

10. Изводи и приноси

Въз основа на получените резултати са формулирани пет обобщени извода, както и пет оригинални и четири приноса с потвърдителен характер, които в значителна степен отразяват най-важните постижения на дисертационния труд.

11. Автореферат

Представения автореферат е ясно структуриран, съобразен с всички изисквания и отлично илюстриран.

12. Публикации и участия на кандидата в научни форуми по темата на дисертационния труд.

Резултатите от дисертационния труд са публикувани в 2 статии, едната от които е в Behav Brain Funct, списание с квантил Q1. В една от статиите, докторантката е първи автор. Докладвани са 5 участия в национални и международни форуми.

13. Лични впечатления на рецензента за кандидата

Бих искала да изразя своята висока оценка за представения дисертационен труд, който се отличава с добре подбрана и актуална тематика, прилагане на класически модел на мелатонинов дефицит в съчетание със съвременни експериментални подходи, задълбочен сравнителен анализ и оригинални приноси. Трудът е резултат от целенасочена, задълбочена и системна изследователска дейност на докторант Десислава Крушовлиева под научното ръководство на проф. д-р Яна Чекаларова.

Дисертацията е написана на ясен, точен и академично коректен език. Авторката демонстрира задълбочени теоретични познания и добре развити практически умения. Умее критично да анализира научната литература, да изказва и аргументира собствена позиция, както и да съпоставя получените резултати с тези на други изследователи, търсейки обосновани интерпретации за наблюдаваните сходства и различия.

Докторант Крушовлиева притежава качества и компетентности, необходими за самостоятелно провеждане на научни изследвания. Под ръководството на своя научен ръководител успешно е усвоила съвременни методики, работи ефективно в научен екип и демонстрира устойчива мотивация и интереси в областта на поведенческата невробиология.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, представеният дисертационен труд на ас. Десислава Крушовлиева на тема „Проучване влиянието на мелатониновия дефицит върху някои механизми на стареене при експериментален модел на пинеалектомия“ напълно отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и на минималните изисквания, определени от НС на ИНБ-БАН за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ в професионално направление 4.3. Биологически науки от област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика по докторска програма „ Физиология на животните и човека“. Актуалността на темата, оригиналността на подхода, направените приноси и професионалното изпълнение на изследването ми дават основание да предложа на научното жури да гласува положително за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ на Десислава Крушовлиева.

30.08.2025

София

Изготвил:

Доц. Д-р Мария Лазарова

REVIEW

By Assoc. Prof. Maria Ivanova Lazarova, PhD, Institute of Neurobiology (INB) – Bulgarian Academy of Sciences (BAS). Member of the scientific jury, appointed by Order No. 45/11.08.2025 of the Director of the Institute of Neurobiology

Regarding the procedure for the defense of the dissertation entitled “Study on the effects of melatonin deficiency on certain mechanisms of aging in an experimental model of pinealectomy” for the acquisition of the educational and scientific degree “Doctor” in the professional field 4.3 Biological Sciences, within the area of higher education 4. Natural Sciences, Mathematics, and Informatics, under the doctoral program “Animal and Human Physiology.”

Author of the dissertation: Desislava Zdravkova Krushovlieva, PhD student in the Department “Behavioral Neurobiology”, INB – BAS

Scientific adviser: Prof. Yana Dimitrova Chekalrova, PhD, INB – BAS.

1. Information about the candidate

Desislava Zdravkova Krushovlieva graduated from the Varna Free University "Chernorizets Hrabar" in 2005 in specialty: International Economic Relations. With her economic education, she worked in various positions in the private sector until 2019. In 2021, she received a master's degree in animal and human physiology from the Faculty of Biology of Sofia University "St. Kliment Ohridski" and was appointed as an assistant professor in the "Behavioral Neurobiology" department at the Institute of Neurobiology-BAS. Since 2022, she has been a PhD student in the doctoral program "Animal and Human Physiology" at the INB-BAS.

2. Description of submitted materials

All necessary documents for initiating the public defense procedure for the award of the educational and scientific degree “Doctor” at the INB-BAS have been submitted by the candidate:

1. Motivation letter
2. Curriculum vitae in European format
3. Master’s degree diploma
4. Dissertation thesis
5. Author’s abstract
6. List and reprints of publications
7. Statement of compliance with minimum requirements
8. Protocol from the INB seminar for initiating the defense procedure and selecting the jury members.

3. Structure of the dissertation

The dissertation submitted for review is 153 pages long and structured as follows: Title page, Table of Contents – 3 pp., List of abbreviations – 5 pp., Introduction – 2 pp., Literature review – 37 pp., Aim and Objectives – 1 p., Materials and Methods – 15 pp., Results – 35 pp., Discussion – 9 pp., Conclusion – 2 pp., Summary of contributions – 2 pp., References – 34 pp., List of scientific communications, citations, and participation in scientific forums related to the thesis – 2 pp.

4. Relevance and significance of the dissertation

The focus of the research is to study the role of melatonin deficiency in the aging process, as well as the putative mechanisms by which this hormone modulates the rate and nature of age-related changes in an experimental pinealectomy model.

Aging is a complex biological process, accompanied by a gradual decline in cognitive and emotional functions, as well as an increased risk of neurodegenerative diseases. In this regard, the identification of molecular and hormonal factors that influence the rate and nature of age-related changes is of exceptional scientific and societal importance.

Melatonin is a hormone with proven antioxidant, neuroprotective and chronobiological properties. There is accumulating evidence that its deficiency, especially characteristic of aging, may play a key role in accelerating aging processes, including by affecting stress reactivity, memory and neuronal plasticity.

The topic is particularly relevant in the context of global population aging and the need to develop strategies for maintaining good cognitive and psychoemotional health in old age.

5. Literature review

The literature review is comprehensive and well-structured, spanning 37 pages. The main aspects reflecting the physiological role of melatonin and its participation in the mechanisms of aging are presented. Special attention is paid to the data known in the literature on the relationship between the melatonin system and certain biochemical and molecular markers related to the stress response, neuroplasticity and memory processes, such as the heat shock proteins Hsp70 and Hsp90 and BDNF/ERK1/2/CREB signaling pathway in the frontal cortex and hippocampus. The clarity and systematic organization of the presented material demonstrate the candidate's robust theoretical background and in-depth expertise in the field.

6. Purpose and objectives

The experimental goal is clearly and precisely defined, in full accordance with the chosen topic. The five research tasks outlined in the dissertation support the achievement of the aim, enabling meaningful comparison of the effects of age and pinealectomy at specific time points on lifespan, emotional and cognitive status of experimental animals. The relationship between the melatonin system, Hsp proteins, and the BDNF/ERK1/2/CREB signaling pathways in the frontal cortex and hippocampus was examined, with the results forming the basis of the original findings and contributions.

7. Materials and methods

To accomplish the set objectives, a well-established experimental model of melatonin deficiency—surgical removal of the pineal gland—was employed in combination with a rigorously structured experimental design. The applied behavioral, physiological, biochemical, and immunohistochemical methods enabled comprehensive monitoring and comparative analysis of the effects of aging and melatonin deficiency on memory, stress response, and neuroplasticity in the experimental animals, as well as the underlying mechanisms mediating these effects. The experimental models and methodologies are described in detail and are thoroughly illustrated. Appropriate statistical tests were utilized for data analysis, ensuring the reliability and comparability of the obtained results.

8. Results

The candidate's original data from behavioral tests, biochemical analyses, and histological observations are presented in detail, explained, and clearly summarized in 19 figures and 2 tables, including microphotographs of histological findings. All illustrations are accurate, well-arranged, and properly formatted.

9. Discussion and conclusion

The discussion is thorough and critical. The style is clear and precise, with literature data relevant to the dissertation results. The conclusion is well-defined, and the limitations of the study are acknowledged. It is noteworthy that the doctoral candidate incorporated all the recommendations I initially provided, which are fully addressed in the final version of the dissertation.

10. Findings and contributions

Based on the obtained results, five general conclusions, five original contributions, and four confirmatory contributions have been formulated, which significantly reflect the key achievements of the dissertation. The stated findings and contributions are acceptable within the scope of this study.

11. Author's abstract

The author's abstract is well-structured, meets all requirements, and is excellently illustrated.

12. Publications and conference participation

The results of the dissertation have been published in two articles, one of which is in *Behavioral and Brain Functions* (Q1-ranked journal). In one article, the doctoral candidate is the first author. Five presentations at national and international forums have been reported.

13. Personal impressions of the candidate

I would like to express my high regard for the presented dissertation, which is distinguished by a well-chosen and relevant topic, the application of a classical melatonin deficiency model combined with modern experimental approaches, in-depth comparative analysis, and original contributions. The thesis is the result of focused, thorough, and systematic research activity by doctoral candidate Desislava Krushovlieva under the supervision of Prof. Dr. Yana Chekalrova.

The dissertation is written in a clear, precise, and academically correct language. The author demonstrates profound theoretical knowledge and well-developed practical skills. She is able to critically analyze scientific literature, present and justify her own position, and compare obtained results with those of other researchers, seeking substantiated interpretations of observed similarities and differences.

Doctoral candidate Krushovlieva possesses the qualities and competencies necessary for independent scientific research. Under the guidance of her scientific supervisor, she has successfully mastered modern methodologies, works effectively in a research team, and demonstrates sustained motivation and interest in the field of behavioral neurobiology.

CONCLUSION

In conclusion, the dissertation of assistant Desislava Krushovlieva entitled “Study on the effects of melatonin deficiency on certain mechanisms of aging in an experimental model of pinealectomy” fully meets the requirements of the ZRASRB and the rules of the INB for its implementation regarding the awarding of the educational and scientific degree “Doctor” in professional field 4.3. Biological Sciences within the area of higher education 4. Natural Sciences, Mathematics, and Informatics, under the doctoral program “Animal and Human Physiology.”

The relevance of the topic, the originality of the approach, the contributions made, and the professional execution of the research provide me a grounds to confidently recommend that all members of the scientific jury vote in favor of awarding the general educational and scientific degree of “Doctor” of Assistant Desislava Krushovlieva.

30.08.2025
Sofia

Signature:
/Assoc. Prof. Dr. Maria Lazarova/