

СТАНОВИЩЕ

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

въз основа на Заповед № 37 / 26.04 2023 г., на основание чл.4 от Закона за развитието на академичния състав в Република България, и с решение на заседание на НЖ (Протокол от 24.04.2023г.), във връзка с присъждане на ОНС „Доктор” по научна специалност „Фармакология”

на дисертационен труд на тема:

РОЛЯ НА КИТОРФИНА В ПОВЕДЕНЧЕСКИТЕ И ХИСТОЛОГИЧНИ ИЗМЕНЕНИЯ, ПРЕДИЗВИКАНИ ОТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН МОДЕЛ НА БОЛЕСТТА НА АЛЦХАЙМЕР

представен от

д-р Христина Цанкова Ангелова - задочен докторант
към направление “Поведенческа невробиология”, ИНБ-БАН

Д-р Христина Ангелова е представила за процедурата по защитата всички необходими материали, документи и справки. Декларирам, че нямам съавторство в публикациите на кандидатката, както и друг конфликт на интереси.

Д-р Христина Ангелова е родена на 18.02.1977 г. в гр. София.

Завършва висше медицинско образование през 2001 г. във ВМИ-Плевен, а през 2009 г. получава специалност Обща хирургия в МУ-София.

В периода 2009-2018 г. д-р Ангелова е асистент в Катедра „Анатомия, патоанатомия и съдебна медицина“ към МФ на СУ-„Климент Охридски“, а към момента е ангажирана с провеждане на клинични изпитвания на лекарства към R&D Services. Владее английски език писмено и говоримо и притежава добри компютърни умения.

Д-р Ангелова е изпълнила успешно и в срок индивидуалната си образователна, научна и публикационна програма и е отчислена с право на защита.

Дисертационният труд включва 101 страници и е структуриран както следва: Заглавие, Съдържание – 1 стр., Списък на съкращения - 1 стр., Въведение - 1 стр., Литературен обзор - 29 стр., Цел и задачи - 1 стр., Материали и методи - 10 стр., Резултати - 20 стр., Обсъждане - 12 стр., Изводи - 1 стр., Приноси - 1 стр., Библиография - 24 стр, списъци на проекти, публикации, цитирания и участия в научни прояви – 2 стр.

Болестта на Алцхаймер (БА) е широко разпространено невродегенеративно заболяване, свързано с прогресивно задълбочаващ се когнитивен дефицит. Тревожната статистика, че заболяването засяга над 55 милиона души в света, а за периода 1990-2019 г. е отчето увеличение с 147.95%, прави дисертационния труд изключително интересен и социално значим.

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

Литературният обзор дава ясна представа за известното към момента по отношение на рисковите фактори за развитие на БА, както и различните хипотези, обясняващи патогенезата ѝ. Представени са също така и достатъчно данни относно ефектите на киоторфина (КТФ), както и отношението му с разглежданото заболяване, оправдаващо неговото включване в дисертационния труд.

Целта на проучването - проучване ролята на невропептида КТФ в развитието на поведенческите и хистологични изменения, предизвикани от интрацеребровентрикуларно инжектиране на стрептозотонин, е коректно формулирана на базата на направения анализ на литературата по въпроса.

Задачите са адекватни на поставената цел - ясно формулирани, добре мотивирани, като включват изследване на потенциалния протективен ефект на КТФ при стрептозотонинов модел на БА при мъжки плъхове порода Wistar, оценен чрез разликите в двигателната и изследователска активност, състоянието на безпокойство в непозната среда, пространствена и работна памет, отлагане на β -

амилоид в хипокампа и мозъчните кръвоносни съдове през ранната и късната фаза в развитието на заболяването, спрямо здрави контролни плъхове.

Проучванията, според мен, включват достатъчен брой опитни животни, като са спазвани етичните изисквания на БАБХ при лабораторна работа.

Избраният модел е адекватен – стрептозотоцинът повишава агрегацията на $A\beta$ -фрагменти в мозъка и общия *tau*-протеин, поради което е признат в литературата като подходящ за изучаване на патогенетични промени при БА. Стереотаксичната имплантация на водещи канюли и интрацеребровентрикуларното инжектиране на предвидените субстанции са коректно описани и съобразени с литературните данни.

Експерименталните групи са правилно формирани, съобразно задачите на дисертационния труд.

Видовете изследвания - *in vivo* и *in vitro*, са подходящи спрямо целите и изчерпателни за реализиране на задачите на дисертацията и включват поведенчески (за изследване на състояние на двигателна и изследователска активност и тревожност, болкова чувствителност, памет), хистологични и биохимични методи.

Статистическата обработка на резултатите, по моя преценка, отговаря на съвременното ниво като адекватност и достатъчност за верификация на получените данни.

Получените собствени данни са обстойно описани, пояснени и нагледно обобщени в 23 графики и 3 снимки на хистологичните находки.

Направената дискусия в раздела Обсъждане потвърждава отличната теоретична подготовка и литературна осведоменост на д-р Ангелова, както и нейната способност за обективна и критична оценка на резултатите. Представеният анализ обуславя формулираните изводи и оправдава изведените приноси на дисертационния труд относно претективния ефект на КТФ при използвания модел на БА.

Авторефератът отразява коректно съдържанието на дисертационния труд.

Разработката е финансирана с помощта на два научни проекта (към МУ-София и СУ „Св. Климент Охридски“).

Д-р Ангелова е изготвила 4 публикации (водещ автор във всички) - две от статиите са в списания с IF и имат общо 8 цитирания; има 11 участия в научни форуми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на описаното по-горе, препоръчвам на Научното жури да присъди образователната и научна степен “доктор” по професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност “Фармакология”, на д-р Христина Цанкова Ангелова, задочен докторант към направление “Поведенческа невробиология”, ИНБ-БАН, за дисертационния ѝ труд “РОЛЯ НА КИТОРФИНА В ПОВЕДЕНЧЕСКИТЕ И ХИСТОЛОГИЧНИ ИЗМЕНЕНИЯ, ПРЕДИЗВИКАНИ ОТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН МОДЕЛ НА БОЛЕСТТА НА АЛЦХАЙМЕР.

Доц. д-р Христина Ночева, дм

София, 12.06.2023 г

STATEMENT

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

Pursuant to Art. 4 of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic
of Bulgaria, by Order № 37 / 26.04 2023,
Protocol from 24.04.2023,

I am elected as an external member of the scientific jury for the defense of a dissertation
for the acquisition of the Educational and Scientific Degree "PhD"
in "Pharmacology"
of a PhD thesis:

ROLE OF KYOTORPHIN IN BEHAVIORAL AND
HISTOLOGICAL CHANGES CAUSED BY
AN EXPERIMENTAL MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE

presented by

Dr. Hristina Tsankova Angelova - part-time PhD student
to the "Behavioral Neurobiology" Department, BAS

Dr. Hristina Angelova has submitted all necessary documents and references for
the defense procedure. I declare no co-authorship in the candidate's publications, as well
as any other conflict of interest.

Dr. Hristina Angelova was born on February 18, 1977 in the city of Sofia.

She graduated in medicine at Medical University-Pleven in 2001, and she
acquired a specialty in "General Surgery" at Medical University-Sofia in 2009.

From 2009 to 2018 Dr. Angelova has been an Assistant Professor at the
Department of "Anatomy, Pathoanatomy and Forensic Medicine" of the University of
Sofia "St. Kliment Ohridski". From 2018 until now, she has been engaged in conducting
clinical trials of drugs at R&D Services. Dr. Angelova is fluent in written and spoken
English, and has good computer skills.

Dr. Angelova has successfully completed her individual educational, scientific
and publication program, and has been awarded the right to defense.

The dissertation includes 101 pages and is structured as follows: Title, Table of Contents - 1 page, List of Abbreviations - 1 page, Introduction - 1 page, Literature Review - 29 pages, Aim and Objectives - 1 page, Materials and methods - 10 pages, Results - 20 pages, Discussion - 12 pages, Conclusions - 1 page, Contributions - 1 page, Bibliography - 24 pages, lists of projects, publications, citations and participation in scientific events - 2 pages.

Alzheimer's disease (AD) is a widespread neurodegenerative disease featured by progressive cognitive deficits. The alarming statistics that the disease affects more than 55 million people in the world, and for the period 1990-2019 an increase of 147.95% has been reported, makes the topic of the dissertation extremely interesting, socially significant, and with potential practical application.

The Literature Review gives a clear idea of what is currently known about the risk factors for the development of AD, as well as the various hypotheses about its pathogenesis. Sufficient data are also presented regarding the effects of kyorthorpin (KTP), as well as its relationship with AD, justifying its inclusion in the dissertation work.

The purpose of the study – evaluation of the role of KTP in the development of behavioral and histological changes induced by intracerebroventricular injection of streptozotocin, was properly formulated on the basis of the Literature analysis.

The tasks are adequate to the set goal - clearly formulated, well-motivated, including the study of the potential protective effect of KTP in the streptozotocin model of AD in male Wistar rats, assessed by differences in motor and exploratory activity, the state of anxiety in an unfamiliar environment, spatial and working memory, β -amyloid deposition in hippocampus and cerebral blood vessels during early and late disease development, compared to healthy controls.

The studies, in my opinion, include a sufficient number of experimental animals, and the ethical requirements from the BAFS for animal studies, are met.

The selected model is adequate – streptozotocin increases the aggregation of $A\beta$ -fragments in the brain and total *tau*-protein, which is why it is recognized in the literature as suitable for studying pathogenetic changes in AD. Stereotaxic implantation

of guide cannulae and intracerebroventricular injection of the substances are correctly described and consistent with literature data.

The experimental groups are properly formed, according to the tasks of the dissertation work.

The types of research - *in vivo* and *in vitro*, are appropriate to the goals and comprehensive for the realization of the tasks of the dissertation, including behavioral (to study the state of motor and research activity and anxiety, pain sensitivity, memory), histological and biochemical methods.

The statistical processing of the results, in my opinion, corresponds to the modern level as adequacy and sufficiency for verification of the obtained data.

The original data obtained are substantially described, explained and graphically summarized in 23 graphs and 3 photos of the histological findings.

The Discussion section confirms Dr. Angelova's excellent theoretical training and literary awareness, as well as her ability to objectively and critically evaluate the results. The presented analysis supports the formulated conclusions and contributions of the dissertation regarding the preventive effect of KTP in the used model of AD.

The abstract correctly reflects the content of the dissertation work.

The development was financed by two scientific projects (from MU-Sofia and SU "St. Kliment Ohridski").

Dr. Angelova has 4 publications (being the leading author in all of them) - two of the articles are in journals with IF and have a total of 8 citations; she has participated in 11 scientific forums.

CONCLUSION

Based on the above, I recommend the honorable scientific jury to vote positively for the award of the educational and scientific degree "Doctor" in the field of higher education 7.- "Health and Sports", from the professional direction 7.1.- Medicine, in the scientific specialty "Pharmacology", to Dr. Hristina Tzankova Angelova, part-time PhD student to the "Behavioral Neurobiology" department, BAS, for her PhD thesis "ROLE

OF KYOTORPHIN IN BEHAVIORAL AND HISTOLOGICAL CHANGES CAUSED
BY AN EXPERIMENTAL MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE”.

Assoc. Prof. Dr. Hristina Nocheva, PhD

Sofia, 12.06.2023