

С Т А Н О В И Щ Е

От доц. Елина Руменова Цветанова

Направление „Биологични ефекти на природни и синтетични вещества“,

Институт по невробиология, БАН

Член на научното жури, избрано съгласно решение на НС към ИНБ-БАН / протокол № 7/25.09.2025 г.и заповед на Директора на Института по невробиология – БАН № 50 от 26.09.2025 г.

ОТНОСНО: Защита на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“, професионално направление: 7.1 Медицина, специалност Фармакология, на задочен докторант **Петя Петкова Иванова**, на тема:

„Неврофармакологични проучвания на новосинтезирани сулфанил хидразони и мелатонинови производни с холинестеразна инхибиторна активност при модели на болест на алцхаймер и мелатонинов дефицит“

с научни ръководители:

проф. Яна Чекаларова, Институт по невробиология, БАН

проф. Виолина Стоянова, Фармацевтичен факултет, Медицински Университет, София

Докторант Петя Петкова Иванова е събрала всички изискуеми точки от учебната и научната програма и е представила всички необходими материали съгласно ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и вътрешните изисквания на Института по невробиология – БАН. Оригиналността на труда е проверена по надлежния ред и не е установено плагиатство.

Представеният от докторантката дисертационен труд съдържа 111 стандартни страници, от които: Увод (2 стр.), Литературен обзор (22 стр.), Цели и задачи (1,5 стр.) , Материали и методи (19 стр.), Резултати (22 стр.), Обсъждане и заключение (19 стр.), Изводи (2 стр.), Приноси (2 стр.), списък с публикации и участия в научни форуми (2 стр.), Библиография (13 стр., 107 цитирани източника) и 24 фигури.

Литературния обзор е изчерпателен и показва отлични познания на докторантката по отношение на съвременното състояние на проблематиката. Описани са социалната значимост, основните етапи в развитието на болестта на Алцхаймер, рискови фактори

както и основните фактори, допринасящи за развитието на болестта и основните хипотези за възникването и. Подробно е разгледана ролята на мелатонина в патогенезата на невродегенеративните заболявания, както и неговите молекулярни механизми. Акцентиращ се върху разработването на хибридни медикаменти с мултимодален механизъм на действие, което представлява иновативен и перспективен подход и е залегнало като цел в настоящата работа. Този подход осигурява по-широк терапевтичен обхват и по-висока ефективност. Разработваните нови хибридни молекули са базирани на структурни елементи на два типа фармакофори: Донепезил и мелатонин.

Целта е ясно дефинирана, задачите адекватно поставени. Използваните методи са подробно описани и позволяват изпълнението на целта и задачите, заложи в дисертацията. Прави изключително силно впечатление множеството използвани методи за охарактеризиране на новосинтезираните съединения, както и използването на иновативен *in vivo* хибриден модел при плъхове, комбиниращ мелатонинов дефицит (чрез пинеалектомия) и интрацеребровентрикуларна (ицв) инфузия на олигопептида A β ₁₋₄₂, с цел симулиране на ключови аспекти от патологията на болестта на Алцхаймер.

Резултатите са добре структурирани, информативни и подробно описани. Мултикомплексните изследвания на двете вещества, както и различните им мултитаргетни механизми на действие дават възможност за разработването на нови терапевтични стратегии при болестта на Алцхаймер и други невродегенеративни състояния.

В обсъждането на дисертационния труд се изтъква, че двете вещества са перспективни мултитерапевтични кандидати за предклинично приложение. Хибридният модел демонстрира висока транслационна приложимост и експериментална гъвкавост, като предоставя платформа за тестване на нови мултимоделни терапии, насочени към комплексната патофизиология на заболяването. Посочени са и някои ограничения в изследването, като са набелязани и бъдещи насоки за допълнителни експерименти. В дисертационния труд са обобщени 5 извода, както и 2 оригинални приноса и 4 потвърдителни. Над 60% от цитираната литература е от последните 10 години.

Данните от проучванията са оформени в 3 научни публикации във високоимпактфакторни списания, като докторантката е първи автор на една от публикациите. Резултатите са представени на 3 научни форума.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният дисертационен труд на задочен докторант Петя Петкова Иванова е самостоятелно, задълбочено и актуално изследване с потвърдителни и оригинални научни приноси. Той, заедно с автореферата и научните публикации напълно съответстват на изискванията за ОНС „доктор“ съгласно ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и вътрешните правила на ИНБ – БАН.

Докторантката притежава практически компетенции по поведенческа невробиология, работа със статистически програми, биохимични анализи (ELISA), както и опит в експерименталната работа с лабораторни животни. Също така демонстрира добра теоритична подготовка и аналитично мислене. На това основание давам **положителна оценка** и препоръчвам на уважаемото научно жури да гласува в подкрепа на присъждането на образователната и научна степен „**Доктор**“ на докторантката Петя Петкова Иванова в професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност „Фармакология“.

17.10.2025 г

София

(доц. д-р Елина Цветанова)

Вх.№ 495 / 17.10.2025г.

OPINION STATEMENT

By Assoc. Prof. Elina Rumenova Tsvetanova

Department “Biological effects of natural and synthetic substances”, Institute of Neurobiology, BAS

Member of the scientific jury, elected according to the decision of Scientific Council of INB-BAS / Protocol № 7/25.09.2025 and wit Order of the Director of Institute of Neurobiology – BAS № 50 from 26.09.2025.

SUBJECT: Defense of a dissertation thesis for acquiring the educational and scientific degree "Doctor", professional field 7.1. Medicine, scientific specialty “, Pharmacology” of PhD student **Petya Petkova Ivanova**, on topic:

Neuropharmacological studies of newly synthesized sulfanyl hydrazones and melatonin derivatives with cholinesterase inhibitory activity in models of Alzheimer's disease and melatonin deficiency"

Scientific supervisors:

Prof. Jana Tchekalarova, Institute of Neurobiology, BAS

Prof. Violina Stoyanova, Faculty of Pharmacy, Sofia University, Sofia

PhD student Petya Petkova Ivanova has submitted all necessary materials in accordance with the Law on the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria (LDASRB), its Implementing Regulations, and the internal requirements of the Institute of Neurobiology – BAS. The originality of the thesis has been verified in accordance with the relevant procedure, and no evidence of plagiarism has been established.

The submitted by the PhD student dissertation thesis contains 111 standard pages, of which: Introduction (2 pages), Literature review (19 pages), Aims and objectives (1,5 pages), Materials and methods (19 pages), Results (22 pages), Discussion (19 pages), Conclusions (2 pages), Contributions (2 pages), list of publications and participations in scientific forums (2 pages), Bibliography (13 pages with 107 references), and 24 figures.

The literature review is comprehensive and demonstrates the student's excellent knowledge of the current state of the issue. The social significance, the main stages in the development of Alzheimer's disease, risk factors, as well as the main factors contributing to the development of the disease and the main hypotheses for its occurrence are described.

The role of melatonin in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, as well as its molecular mechanisms, has been reviewed in detail. The emphasis is on the development of hybrid drugs with a multimodal mechanism of action, which represents an innovative and promising approach and is the goal of the present work. This approach provides a broader therapeutic range and higher efficiency. The new hybrid molecules developed are based on structural elements of two types of pharmacophores: Donepezil and melatonin.

The goal is clearly defined, the tasks are adequately set. The methods used are described in detail and allow the fulfillment of the goal and tasks set in the dissertation. The multitude of methods used to characterize the newly synthesized compounds, as well as the use of an innovative in vivo hybrid model in rats, are extremely impressive, combining melatonin

deficiency (via pinealectomy) and intracerebroventricular (icv) infusion of the oligopeptide A β ₁₋₄₂, with the aim of simulating key aspects of Alzheimer's disease pathology. The results are well structured, informative and described in detail. Multi-complex studies of both substances, as well as their different multi-target mechanisms of action, enable the development of new therapeutic strategies for Alzheimer's disease and other neurodegenerative conditions.

The discussion of the dissertation highlights that both compounds are promising multi-therapeutic candidates for preclinical application. The hybrid model demonstrates high translational applicability and experimental flexibility, providing a platform for testing new multi-model therapies targeting the complex pathophysiology of the disease. Some limitations of the study are also indicated, and future directions for further experiments are outlined. The dissertation summarizes 5 conclusions, as well as 2 original contributions and 4 confirmatory ones. Over 60% of the cited literature is from the last 10 years.

The research data have been published in 3 high-impact journals, with the PhD student being the first author of one of the publications. The results have been presented at 3 scientific forums.

CONCLUSION

The presented dissertation by Petya Petkova Ivanova is an independent, thorough, and relevant study with original and confirmative scientific contributions. The dissertation, along with the author's abstract and scientific publications, fully meets the requirements for the educational and scientific degree "Doctor" under the LDASRB, its Implementing Regulations, and the internal rules of the Institute of Neurobiology – BAS.

The doctoral candidate has practical competencies in behavioral neurobiology, working with statistical programs, biochemical analyses (ELISA), as well as experience in experimental work with laboratory animals. She also demonstrates good theoretical preparation and analytical thinking. On this basis, I give a **positive assessment** and recommend that the esteemed scientific jury to vote in support of awarding the educational and scientific degree "**Doctor**" to the doctoral student Petya Petkova Ivanova in the professional field 7.1. Medicine, scientific specialty "Pharmacology".

17.10.2025

Sofia

(Assoc. Prof. Elina Tsvetanova, PhD)