

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Жоржета Стоянова Бочева, дм

Относно: дисертационен труд на Петя Петкова Иванова, на тема: „НЕВРОФАРМАКОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ НА НОВОСИНТЕЗИРАНИ СУЛФАНИЛ ХИДРАЗНИ И МЕЛАНИНОВИ ПРОИЗВОДНИ С ХОЛИНЕСТЕРАЗНА ИНХИБИТОРНА АКТИВНОСТ ПРИ МОДЕЛИ НА АЛЦХАЙМЕР И МЕЛАТОНИНОВ ДЕФИЦИТ“, представен за присъждане на образователната и научна степен “доктор“ в професионално направление: 7.1. Медицина; Научна специалност: Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия).

Научни ръководители: проф. Яна Чекаларова, ИНБ БАН
проф. Виолина Стоянова, ФФ МУ София

Общо представяне на процедурата и докторанта

Настоящата рецензия е съобразена с изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в Българска Академия на Науките.

С решение на Научното жури съм определена да представя становище на дисертационния труд на Петя Петкова Иванова.

По процедурата за защита Петя Петкова Иванова е представила всички необходими материали, които съответстват напълно на законовите и процедурните изисквания.

Декларирам, че нямам общи публикации с кандидата.

Обща характеристика на дисертационния труд.

Структурата на представената за защита дисертация е съобразена със наложените стандарти за изготвяне на подобен труд. Последният обхваща 111 стр., като в него са включени следните основни раздели: Литературен обзор (22 стр.); Цел и задачи (2 стр.); Материал и методи (19 стр.); Резултати от собствени изследвания (22 стр.); Обсъждане (22 стр.); Изводи (2 стр.); Заключение (2 стр.); Приноси (2 стр.); Библиография (12 стр.).

Трудът е правилно конструиран, написан на научен език и онагледен с фигури.

Актуалност и значимост на темата на дисертацията

Дисертационният труд е посветен на актуално и все още недостатъчно добре изследвано невродегенеративно заболяване, каквото е болестта на Алцхаймер. Избран е иновативен хибриден модел за изследване на спорадичната форма на болестта, която представлява над 95% от случаите при хората. Предимството на този модел е едновременно изследване на когнитивни нарушения и оценка на потенциални невропротективни средства.

Литературен обзор

Литературният обзор е компетентно написан и показва като цяло добри познания по изследвания проблем. Литературните данни са добре анализирани и систематизирани и избирателно насочени към конкретните задачи на дисертацията.

Забележки:

1. Да се разшири частта за мястото на мелатонина в невродегенеративните заболявания, като се посочат по-подробно невропротективните му ефекти и се подчертае и неговата роля като уловител на свободните радикали (не само ROS, но и RNS). Да се добави съвременното разбиране за неговата регулация на митохондриалната функция, увеличаване продукцията на АТФ, предпазване на митохондриалния мембранен потенциал и др.
2. Цитираната литература трябва да се обогати, като трябва да се цитират водещи в областта изследователи и публикувани през последните 2-3 години данни.

3. Цитираната литература на фактите посочени в точка 3.2 Невровъзпаление липсва.
4. Медикаментите се изписват на латиница.
5. Да се изчисти максимално от чуждици („фармакофори чрез различни два линкера...” стр. 27; „следователно репликират...” стр.29 и др.) и правописни грешки (напр. „седатация“ стр.21

Цел и задачи на дисертационния труд. Целта на дисертацията е да се надградят *in vivo* ефектите на новосинтезирани хидразид-хидразонов хибридни молекули (условно 3a и 3c) като се направи експериментален дизайн насочен към патогенезата на болестта на Алцхеймер. За изпълнение на поставената цел са ясно и добре формулирани конкретни задачи.

Материали и методи. Докторантката Петя Иванова правилно е подбрала с помощта на нейните ръководители методични подходи за решаване на поставените цел и задачи. Създаден е хибриден експериментален модел и са използвани високо квалифицирани хирургични методи и стереотаксично инжектиране. Използвани са различни по характер когнитивни *in vivo* методи и ELISA.

Резултати

Получените резултати са убедителни. Много добре и ясно резултатите от отделните изследвания са представени в общо 13 фигури. Това създава отлична прегледност и документиране на научните факти от собствените изследвания. Статистическият анализ и обработка на данните са направени с ANOVA и съпътстващ t-тест, което дава възможност да бъде оценена тяхната значимост. Давам своята положителна оценка на направените собствени проучвания на докторантката.

В обсъждането отчетливо са обобщени получените данни.

В резултат на прецизно извършената работа и правилното дискутиране на резултатите са формулирани **5 основни извода**. Те отразяват точно и пълно основните постижения на представения научен труд без да повтарят получените експериментални резултати.

В дисертационния труд са постигнати **два оригинални приноса и 3 потвърдителни**, които реално отразяват постигнатото за първи път в науката. Приносите освен научно-теоретично значение, биха представлявали интерес и за клиничната практика, и по специално потенциални нови терапевтични възможности с новосинтезираните хидразид-хидразони при болестта на Алцхеймер.

Библиография. Литературата на дисертационния труд обхваща 107 заглавия на латиница. Забележка: Броят на цитираните статии е недостатъчен при такъв проблем и много налична актуална литература. Да се разшири библиографията особено в раздела на обзорната част.

Наукометрични показатели, свързани с дисертацията

Във връзка с дисертационния си труд Петя Иванова е представила 3 публикации с висок импакт фактор (IJMS IF=4.9) и участия в 3 национални конференции. Резултатите на дисертацията на П. Иванова са получени с помощта на 5 финансирани проекта.

Въз основа на гореизложеното смятам убедено, че дисертационния труд на Петя Иванова е самостоятелно извършен и напълно отговаря на изискванията и препоръчителните наукометрични критерии за присъждане на образователната и научната степен "Доктор".

В заключение, давам положителна оценка за представения дисертационен труд от Петя Петкова Иванова на тема „Неврофармакологични проучвания на новосинтезирани сулфанил хидразони и меланинови производни с холинестеразна инхибиторна активност при модели на болест на Алцхеймер и меланинов дефицит“. С настоящото становище изразявам убеждението

си, че трудът отговаря на изискванията за присъждането на образователната и научна степен „Доктор”.

Въз основа на гореизложената оценка на дисертационния труд на Петя Петкова Иванова убедено ще гласувам „ДА“ за присъждане на Петя Петкова Иванова на образователната и научната степен „ДОКТОР“ по научна специалност Фармакология“ (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия) направление 7.1. Медицина.

20.10.2025 г.
София

проф. д-р Ж. Бочева, дм

Opinion
of Professor Dr. Georgeta Stoyanova Bocheva, MD

About: PhD thesis of Petya Petkova Ivanova, about “ Neuropharmacological research of newly synthesized sulfonyl hydrazones and melanin derivatives with cholinesterase inhibitory activity in models with Alzheimer's and melatonin deficit”, submitted for acquiring the Educational and Scientific degree “doctor” in the professional area 7.1. Medicine; Scientific degree: Pharmacology (incl. Pharmacokinetics and Chemotherapy)

Supervisors: prof. Jana Chekalarova, Institute of Neuroscience BAS
prof. Violina Stoyanova, PhF MU Sofia

Outline of the procedure

The present review is in compliance with the requirements of the Regulations on the Terms and Procedures for the Acquisition of Scientific Degrees and Academic Titles in the Bulgarian Academy of Science (BAN).

With the choice of the scientific jury, I have been chosen to present an opinion over the dissertational work of Petya Petkova Ivanova.

For the procedure of the defending Petya Petkova Ivanova has presented all of the materials needed, which correspond fully with the law and procedure requirements.

I declare that I do not have any joint publications with the candidate.

General characteristics of the dissertational work

The structure of the presented for defending PhD thesis is in compliance with the given standards for preparing a similar work. The last one covers 111 pages, while in it are included the following main topics: Literature review (22 pgs.); Goal and tasks (2 pgs.); Material and methods (19 pgs.); Results of personal research (22 pgs.); Discussion (22 pgs); Conclusions (2 pgs.); Contributions (2 pgs.); Bibliography (12 pgs.).

The work is correctly constructed, written in scientific language and visualized with figures.

Relevance and Significance of the Topic

The work focuses on a relevant and not studied well neurodegenerative disorder, like Alzheimer' disease. An innovative hybrid model was chosen for the research of the sporadic form of the illness, which is 95% of cases in humans. The advantage of this model is the ability to study cognitive impairment and analyze potential neuroprotective measurements at the same time.

Literature review

The literature review is well written and shows overall good knowledge of the studied problem. The literature data is well analyzed and systematized, and selectively directed at the specific tasks of the thesis.

Critical remarks

1. The part for the place of melatonin in neurodegenerative disorders should be expanded by showing in greater detail its neuroprotective effects and to be highlighted his role as a scavenger of free radicals (not only ROS, but RNS as well). The modern understanding of his regulation of the mitochondrial function, the increase of the production of ATP, as well as the protection of the mitochondrial membrane potential, etc. should be added.
2. The cited literature should be enriched by citing top researches in the field and published data from the last 2-3 years.
3. The cited literature on the facts stated in section 3,2 Neuroinflammation is missing.
4. Medication should be written in Latin.
5. To clean the thesis as much as possible of foreign words („фармакофори чрез различни два линкера...” page 27; „следователно репликират...” page 29 etc.) и правописни грешки (exp. „седатация“ page 21)

Aim and tasks. The aim of the dissertation is to build on the in vivo effects of newly synthesized hydrazine-hydrazone hybrid molecules (provisionally 3a and 3c) by making an experimental design aimed at the pathogenesis of Alzheimer's disease.

To achieve the set goal, specific tasks are clearly and well formulated.

Materials and Methods. The PhD student Petya Ivanova, with the help of her supervisors, has chosen the correct methodical approach for completing her assigned tasks. A hybrid experimental model has been created and highly classified surgical methods have been used, as well as stereotaxic injecting. Different in character “in vivo” methods and ELISA have been used.

Results

The received results are satisfactory. The results of the different studies are very well shown in 13 figures in total. This creates an excellent clarity and documentation of the scientific facts from the own research. The statistical analysis and processing of the data are made with ANOVA and accompanying t-text, which gives the ability to signification their importance. I give my positive grade for the own research of the PhD student.

In the discussion the received data is well summarized. As a result of the carefully done work and the correct discussion of the results, **5 main conclusions** are formulated. They reflect fully the main achievements of the presented scientific research without repeating the results from the experiments.

Two original and 3 affirmative contributions have been achieved in the dissertational work, reflecting the achievement for the first time in science. The contributions not only have scientifically theoretical importance, but they also show interest for the clinical practice,

specifically potential new therapeutic ability with the new synthesized hydrazide-hydrazones in AD.

Bibliography

The literature of the dissertational work includes 107 titles in the Latin alphabet.

Remark: The number of the cited articles is not enough with such a problem and a lot of available literature. The bibliography should be expanded, especially in the review area.

The scientometric indicators related to the dissertation

In relation to the PhD work, Petya Ivanova has presented 3 publications with a high impact factor (IJMS IF=4.9) and participation in 3 national conferences. The results of the dissertation of P. Ivanova are achieved with the help of 5 financed projects.

With all stated above I strongly believe that the dissertational work of Petya Ivanova is independently made and fully answers the mandatory and recommended scientometric indicators for obtaining the educational and scientific title “Doctor”.

In conclusion, I give a positive grade for the presented work of Petya Petkova Ivanova, titled “Neuropharmacological research of newly synthesized sulfonyl hydrazones and melanin derivatives with cholinesterase inhibitory activity in models with Alzheimer's and melatonin deficit”. With this opinion I agree that this work answers all the criteria for obtaining the educational and scientific title “Doctor”.

Again, in conclusion, I vote with a “YES” for awarding Petya Petkova Ivanova the educational and scientific title “Doctor” for the scientific specialty “Pharmacology” (Pharmacokinetics and Chemotherapy incl.) in the professional area 7.1. Medicine.

20.10.2025

Sofia

Prof. G. Bocheva, MD