

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Роман Емилов Ташев, дм, дмн

Катедра по физиология и патофизиология, Сектор Патофизиология,
Медицински факултет, МУ-София

Относно: Защита на дисертационен труд на маг. фарм. Андреян Георгиев Георгиев, на тема: „In vitro ефекти на опиоидни аналгетици върху вискозо-еластичните характеристики на аортна стена от плъх при стареене и мелатонинов дефицит“, представен за присъждане на образователната и научна степен “доктор“ - Област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт; Професионално направление: 7.1. Медицина; Научна специалност: Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия).

Научен ръководител:

Доц. д-р Мария Любенова Антонова

Научен консултант:

Проф. д-р Росица Николова Замфирова

Със заповед на Директора на ИНБ, БАН, № 18/12.03.2026 г. съм определен за член на Научно жури по процедура за присъждане на образователната и научна степен "ДОКТОР". С решение на Научното жури Протокил № 1/24.03. 2026 г. съм определен за рецензент на дисертационния труд на маг. фарм. Андреян Георгиев Георгиев.

При изготвяне на настоящата рецензия са спазвани изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение, а също и специфичните Критерии за заемане на академични длъжности и придобиване на научни степени в ИНБ.

Не съм открил пропуски в процедурата за открита защита и приложената от маг. фарм. Андреян Георгиев документация.

Представените материали по защитата съответстват напълно на законовите и процедурните изисквания.

Декларирам, че нямам общи научни трудове с докторанта.

Кратки биографични данни за докторанта

Докторантът Андреян Георгиев е роден на 11.05.1989 г. Завършил е езикова гимназия с френски и английски език в Русе. През 2014 година завършва висше образование във Фармацевтичен факултет, МУ-София и получава образователно-квалификационна степен „магистър-фармацевт“.

Следващите 4 години е работил последователно: в Actavis, гр. Троян като специалист по разработване на нови лекарствени продукти; в A Data Pro, гр. София, няколко месеца като

специалист по лекарствена безопасност и обработване на данни; няколко месеца в Софарма, София като технолог. По настоящем работи във фирма НТА ООД с предмет на дейност оценка на здравни технологии.

Маг.-фарм. Андреян Георгиев е зачислен като задочен докторант на 01.08.2018г.

Има събрани необходимите 250 кредита, които отговарят на Правилника за дейността на ЦО-БАН, за докторанти, зачислени преди 01.01.2019 г.

Маг. фарм. Андреян Георгиев владее френски и английски език.

Обща характеристика на дисертационния труд

Структурата на представения за защита **дисертационен труд** е съобразена със съвременните стандарти за изготвяне на подобен труд. Последният обхваща 176 стр., като след Въведение (2 стр.), Литературен обзор (46 стр.), Цел и задачи (1 стр.), Материали и методи (16 стр.), Резултати (47 стр.), Дискусия (17 стр.), Заключение(3 стр.), Изводи (2 стр.), Приноси (1 стр.). Използвана литература (34 стр.).

Дисертационният труд е правилно конструиран, добре и ерудирано написан. Онагледен с 63 фигури, 23 таблици. В библиография са цитирани 341 източника само на латиница, от които 15 на български автори и 326 на чуждестранни.

Актуалност и значимост на темата на дисертацията

Дисертационният труд е посветен на актуална, все още недостатъчно добре изследвана и дискутирана тема в научната литература.

Тя е свързана с влиянието на мелатониновия дефицит върху вискозоеластичността на артериалната стена и възможните сърдечно-съдови усложнения след прилагането на опиоидни аналгетици преди, по време на или след хирургични процедури. През последните години данни за пинеалния хормон - мелатонин и ролята му в ендокринните, неврорегулаторни, имunosупресивни, антиоксидантни и противовъзпалителни ефекти са добре описани в литературата. Има данни, които показват същественото влияние на мелатонина върху хомеостазата на артериалната стена, но въпреки това неговите преки и непреки ефекти върху биомеханични й свойства остават все още недостатъчно проучени.

Стратегическа цел и актуална задача на експерименталното проучване е да се проучи непосредственото въздействие (*in vitro*) на опиоидните аналгетици - фентанил и трамадол върху вискозоеластичните характеристики на аортна стена от плъх при премахнати нервна и хуморална регулация от страна на организма, при различни възрасти, в норма и при мелатонинов дефицит.

Тези изследвания биха допринесли за по-добър терапевтичен избор на опиоидни аналгетици и тяхното дозиране с цел намаляване на нежеланите ефекти върху сърдечно-съдовата система. Актуалността на проблема се определя и от факта, че ще се проучат ефектите им при физиологично ниво на плазмения мелатонин, в условия на мелатонинов дефицит, както и зависимостта от възрастта на пациентите. Всичко това би допринесло за подобряване терапията на болните.

Познаване на проблема. В литературния обзор в ясно и подробно са изложени най-съществените данни от литературата, представящи нивото на съвременните познания за структурата и биомеханика на аортата, нейната анатомия, хистология, физиология на вазомоторната активност, структурата на артериалната стена и нейната вискозоеластичност, биомеханичните характеристики на артериите и значението им за сърдечно-съдовата система. Разгледани са и патологични изменения, включващи ремоделиране на артериалната стена, при различни заболявания на артериите (атеросклероза, аневризма, болестта на Алцхаймер). Разгледани са подробно; пинеална жлеза, мелатонина, неговите рецептори и тяхното значение за артериалната хомеостаза и патология; Ендогенните опиоиди и рецепторите им, като и тяхното влияние върху артериите; Антиноцицептивната система; Аортата от плъх като експериментален модел.

Трябва да се посочи, че включеният в обзора материал е представен на добър български език, което е характерно и за последващото изложение на автора.

Литературният обзор представлява едно много добро постижение на автора и показва, че той познава отлично научната литература и научните проблеми, свързани с разработваната тема. Литературният обзор може да бъде от помощ не само на бъдещи докторанти, но и на изследователи, работещи в тази област.

Цел и задачи на дисертационния труд

Целта на дисертационния труд е да се проучи *in vitro* непосредственото въздействие на опиоидните аналгетици фентанил и трамадол върху вискозоеластичните характеристики на аортна стена от плъх при премахнати нервна и хуморална регулация от страна на организма, при различни възрасти, в норма и при мелатонинов дефицит.

За изпълнение на тези цел Георгиев си е поставил основно 3 конкретни задачи, които са ясно формулирани и дават възможност за много добре насочени експериментални проучвания.

Материали и методи

Методичното ниво на дисертацията е високо. Мога да спомена на кратко, че в труда са демонстрирани широките умения на докторанта към прилагане, както на утвърдени в Институт по невробиология, БАН, така и на най-съвременни методични подходи. При някои от проведените експерименти, чрез хирургични процедури е прилагана и прецизна стереотаксична техника (пинеалектомия и шам-операция); приготвяне на лентовидни препарати от торакалната и абдоминална част на аортата след елиминиране на адвентицията и интимата, като са изследвани количествено три вискозоеластични характеристики (собствена честота, модул на еластичност и коефициент на вискозни загуби) в *tunica media* на аортната стена.

Много правилно, експерименталните плъхове са разпределени в три възрастови групи. Експериментите са проведени съгласно правилата, изискванията и етичните принципи на ИНБ и Българската агенция по безопасност на храните.

Всичко това позволява да се даде отговор на поставената цел и задачи в дисертационния труд.

Резултати

Проучванията са проведени в логична последователност. Резултатите от проведените изследвания са много добре документирани. Получените данни при използване на адекватни подходи са убедителни. Много добре и ясно са представени резултатите от отделните изследвания в 52 фигури и 18 таблици. Това създава отлична прегледност и документирани на научните факти от собствените изследвания, което е характерно за целия научен труд. За да анализира собствените си резултати, маг. фарм. Георгиев използва адекватни и информативни статистически методи, което създава основа за обсъждане на получените данни и направените изводи от тях.

Оценявам изследванията на маг. фарм. Георгиев като актуални, иновативни и много успешни.

Силен аргумент в подкрепа на това мое становище е факта, че резултатите са публикувани в 2 научни списания, реферирани в WoS, с общ IF = 5.2 и в списание, реферирано в Scopus. Като цяло давам положителна оценка на собствените проучвания.

В обсъжданията, в ясна и сбита форма са обобщени получените данни. Така системно, както е проведено изследването е построена и дискусиата. Маг. фарм. А. Георгиев използва умело и задълбочено литературните си познания за да обсъди компетентно и критично собствените си резултати.

Обсъждането поставя резултатите на ниво с приноси не само във фундаменталната фармакология, но и дава добра основа за клинични проучвания. Обсъждането представя дисертанта като ерудиран фармаколог.

В резултат на прецизно извършената работа и правилното обсъждане на резултатите са направени **7 извода**.

Направените изводи съответсват на поставените задачи и точно и коректно отразяват най-съществените резултати. Приемам изводите.

В дисертационния труд са постигнати приноси, които имат не само теоретично значение, но и представляват интерес за медицинската практика.

Дисертантът е дефинирал ясно **5 съществени приноса**. Приносите реално отразяват постигнатото за първи път в науката. Приемам представените от маг. фарм. А. Георгиев **научни приноси** така както са представени. Те реално отразяват постигнатото.

Литература. Литературата на дисертационния труд обхваща 341 заглавия, само на латиница, цитирани в различните му раздели.

Наукометрични показатели, свързани с дисертацията

Във връзка с дисертационния си труд, маг. фарм. Георгиев е представил 3 отпечатани научни публикации, от които на 2 е пръв автор. Две от статиите са в списания, реферирани в WoS, с общ IF = 5.2, а третата е в списание, реферирано в Scopus. Маг. фарм. Георгиев е участвал с общо 6 научни съобщения на наши (2) и международни (4) научни форума.

Във връзка с дисертационния си труд, докторантът е получил **530** кредитни точки, които значително надхвърлят изискуемите.

Автореферат

Авторефератът представя в сбита и ясна форма най-същественото от дисертационния труд. Авторефератът в обем от 59 стр. е съставен съобразно изискванията на правилника и репродуцира удачно и в достатъчна степен дисертационния труд.

Въз основа на гореизложеното, преценявам дисертационния труд на маг. фарм. Андреян Георгиев Георгиев като негово лично дело, напълно отговарящ на изискванията и препоръчителните наукометрични критерии за присъждане на образователната и научната степен "Доктор".

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, оценката ми за представения дисертационен труд от маг. фарм. Андреян Георгиев Георгиев на тема: „In vitro ефекти на опиоидни аналгетици върху вискозо-еластичните характеристики на аортна стена от плъх при стареене и мелатонинов дефицит“ е положителна и с настоящата рецензия изразявам убеждението си, че трудът напълно отговаря на възприетите изисквания за присъждането на образователната и научна степен „ДОКТОР“ в Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение, а също и специфичните Критерии за заемане на академични длъжности и придобиване на научни степени в ИНБ, БАН.

Въз основа на гореизложените достойнства на дисертационния труд на маг. фарм. Андреян Георгиев Георгиев убедено ще гласувам „**ДА**“ и препоръчвам на членовете на почитаемото Научно Жури да гласуват положително и да присъдят на маг. фарм. Андреян Георгиев Георгиев образователната и научната степен „**ДОКТОР**“ по научна специалност Фармакология“ (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия) направление 7.1. Медицина.

27.04.2026 г.

София

Рецензент

/проф. д-р Р. Ташев, дм, дмн/

REVIEW

prof. Roman Emilov Tashev, MD, PhD, DSc.
Department of Physiology and Pathophysiology,
Faculty of Medicine at MU – Sofia

Regarding: Defense of the dissertation of Master of Pharmacy Andreyan Georgiev Georgiev titled: "In vitro effects of opioid analgesics on the viscoelastic characteristics of the rat aortic wall during aging and melatonin deficiency", submitted for the award of the educational and scientific degree "**doctor**" in the field of higher education 7. Health and sports; Professional field: 7.1. Medicine; Scientific specialty: Pharmacology (incl. pharmacokinetics and chemotherapy).

Scientific supervisors:

Assoc. Prof. Maria Lubenova Antonova, PhD

Scientific consultant:

Prof. Rositsa Nikolova Zamfirova, PhD

By order of the Director of the Institute of Neurobiology, BAS, No. 18/12.03.2026, I am appointed as a member of the Scientific Jury in the procedure for awarding the educational and scientific degree "DOCTOR". By decision of the Scientific Jury, Protocol No. 1/24.03. 2026, I am appointed as a reviewer of the dissertation work of Mag. Pharm. Andreyan Georgiev Georgiev.

When preparing this review, the requirements of the Law of the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria (LDASRB), the Regulations for the Implementation of the Academic Staff Development Law and the Regulations for the Conditions and the Procedure for Acquisition of Academic Degrees and Academic Position Occupation in the Institute of Neurobiology, BAS.

I have not found a lapse in the open defense procedure and the documentation submitted by Mag.Pharm. Andreyan Georgiev Georgiev

The submitted defense materials fully comply with legal and procedural requirements.

I declare that I have no co-publications with the PhD student.

Brief biographical data

PhD student. Andreyan Georgiev was born on 11, May, 1989. He graduated from a language school with French and English in Ruse. In 2014, he graduated from the Faculty of Pharmacy, Medical University - Sofia and received the educational and qualification degree "Master of Pharmacy". For the next 4 years he worked consecutively: at Actavis, Troyan as a specialist in the development of new medicinal products; at A Data Pro, Sofia, for several months as a specialist in drug safety and data processing; at Sopharma, Sofia for six years as a technologist. He currently works at HTA Ltd., a company specializing in health technology assessment.

Mag.Pharm. Andreyan Georgiev was enrolled as a part-time doctoral student on 01.08.2018.

The necessary 250 credits have been collected, which comply with the Regulations of the Bulgarian Academy of Sciences, for doctoral students enrolled before 01.01.2019.

Mag.Pharm. Andreyan Georgiev is fluent in French and English.

General characteristics of the dissertation work

The structure of the dissertation submitted for defense is in line with modern standards for preparing such a work. The latter covers 176 pages, including Introduction (2 pages), Literature Review (46 pages), Aim and Objectives (1 page), Materials and Methods (16 pages), Results (47 pages), Discussion (17 pages), Conclusion (2 pages), Contributions (1 page). References (34 pages).

The dissertation is properly constructed, well-written, and erudite, illustrated with 63 figures and 23 tables. In the bibliography, 341 sources are cited only in Latin, of which 15 are by Bulgarian authors and 326 are by foreign authors.

Actuality and significance of the dissertation topic

The dissertation is dedicated to a current, still insufficiently well-researched and discussed topic in the scientific literature.

It is related to the influence of melatonin deficiency on the viscoelasticity of the arterial wall and possible cardiovascular complications after the administration of opioid analgesics before, during or after surgical procedures. In recent years, data on the pineal hormone melatonin and its role in endocrine, neuroregulatory, immunosuppressive, antioxidant, and anti-inflammatory effects have been well described in the literature.

There is evidence that melatonin has a significant impact on arterial wall homeostasis, but its direct and indirect effects on its biomechanical properties remain poorly understood.

A strategic goal and current task of the experimental study is to study the direct impact (in vitro) of opioid analgesics - fentanyl and tramadol on the viscoelastic characteristics of the rat aortic wall when neural and humoral regulation by the body is removed, at different ages, in normal and in melatonin deficiency.

These studies would contribute to better therapeutic selection of opioid analgesics and their dosing in order to reduce adverse effects on the cardiovascular system. The relevance of the problem is also determined by the fact that their effects will be studied at physiological levels of plasma melatonin, in conditions of melatonin deficiency, as well as the dependence on the age of the patients. All this would contribute to improving the therapy of patients.

Knowledge of the problem

The literature review clearly and in detail presents the most significant data from the literature, representing the level of modern knowledge about the structure and biomechanics of the aorta, its anatomy, histology, physiology of vasomotor activity, the structure of the arterial wall and its viscoelasticity, the biomechanical characteristics of the arteries and their importance for the cardiovascular system. Pathological changes, including remodeling of the arterial wall, in various arterial diseases (atherosclerosis, aneurysm, Alzheimer's disease) are also presented. The following are discussed in detail: the pineal gland, melatonin, its receptors and their importance for arterial homeostasis and pathology; Endogenous opioids and their receptors, as well as their influence on arteries; The antinociceptive system; The rat aorta as an experimental model.

It should be noted that the material included in the review is presented in good Bulgarian, which is also characteristic of the author's subsequent presentation. The literature review represents a very

good achievement of the author and shows that he is well acquainted with the scientific literature and the scientific problems related to the topic being developed. The literature review can be helpful not only to future doctoral students, but also to researchers working in this field.

Aim and tasks of the dissertation

The aim of the dissertation is to study in vitro the direct effect of the opioid analgesics fentanyl and tramadol on the viscoelastic characteristics of the rat aortic wall in the absence of nervous and humoral regulation by the body, at different ages, in normal and melatonin deficiency.

To achieve this aim, Georgiev has set himself 3 specific tasks, which are clearly formulated and provide the opportunity for very well-targeted experimental studies.

Material and methods

The methodological level of the dissertation is high. I can briefly mention that the work demonstrates the doctoral student's broad skills in applying both established at the Institute of Neurobiology, BAS, and most modern methodological approaches. In some of the experiments conducted, surgical procedures were applied through precise stereotactic technique (pinealectomy and sham operation); preparation of strip preparations from the thoracic and abdominal parts of the aorta after elimination of the adventitia and intima, and three viscoelastic characteristics (natural frequency, elastic modulus and viscous loss coefficient) in the tunica media of the aortic wall were quantitatively studied.

Very correctly, the experimental rats were divided into three age groups. The experiments were conducted in accordance with the rules, requirements and ethical principles of the INB and the Bulgarian Food Safety Agency.

All this allows to answer the Aim and tasks of the dissertation.

Results

The studies were conducted in a logical sequence. The results of the studies conducted are very well documented. The data obtained using adequate approaches are convincing. The results of the individual studies are presented very well and clearly in 52 figures and 18 tables. This creates excellent clarity and documentation of the scientific facts from his own research, which is characteristic of the whole dissertation. To analyze his own results, Mag. Pharm. Georgiev uses adequate and informative statistical methods, which create a basis for discussing the data obtained and the conclusions drawn from them.

I evaluate the research of Mag. Pharm. Georgiev as current, innovative and very successful.

A strong argument in support of this opinion of mine is the fact that the results were published in 2 scientific journals referenced in WoS, with a total IF = 5.2, and in a journal referenced in Scopus.

Overall, I give a positive assessment of his own research.

In the discussions, the obtained data are summarized in a clear and concise form. The discussion is structured in the same systematic way as the research was conducted. Mag. Pharm. A. Georgiev skillfully and thoroughly uses his literary knowledge to competently and critically discuss his own results.

The discussion places the results on a level with contributions not only in fundamental pharmacology, but also provides a good basis for clinical studies. The discussion presents the dissertationist as an erudite pharmacologist.

As a result of the precisely performed work and the proper discussion of the results, **7 conclusions** have been drawn.

The conclusions drawn correspond to the tasks set and accurately and correctly reflect the most significant results. I accept the conclusions.

The dissertation has made contributions that are not only of theoretical significance but are also of interest for medical practice. The dissertation has clearly defined **5 significant contributions**. The contributions actually reflect what has been achieved for the first time in science. I accept the scientific contributions presented by Mag.Pharm. A. Georgiev as they are presented. They actually reflect what has been achieved.

Reference

The literature of the dissertation includes 341 titles, only in Latin, cited in its various sections.

Publications related to the dissertation

In connection with his dissertation work Mag.Pharm. Georgiev has presented 3 printed scientific publications, of which in 2 he is the first author. Two of the articles are in journals referenced in WoS, with a total IF = 5.2; the third is in a journal referenced in Scopus. Mag.Pharm. Georgiev has participated in a total of 6 scientific communications at our (2) and international (4) scientific forums.

In connection with his dissertation, the doctoral student received 530 credit points, which significantly exceeds the required.

Abstract of dissertation

The abstract, in a concise and clear form presents the most essential aspects of the dissertation work. The 59-page abstract is compiled in accordance with the requirements of the regulations and reproduces the dissertation work appropriately and sufficiently.

Based on the above, I assess the dissertation work of Mag.Pharm. A. Georgiev as his personal work, fully meets the requirements and recommended scientometric criteria for awarding the educational and scientific degree "*Doctor*".

CONCLUSION

In conclusion, my assessment of the presented dissertation work by Mag.Pharm. Andreyan Georgiev Georgiev on the topic: "In vitro effects of opioid analgesics on the viscose-elastic characteristics of the rat aortic wall during aging and melatonin deficiency" is positive and with this review I express my belief that the work fully meets the accepted requirements for the award of the educational and scientific degree "DOCTOR" in the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Rules for its Application, as well as the specific Criteria for occupying academic positions and acquiring scientific degrees at INB-BAS.

Based on the above-mentioned merits of the dissertation work of Mag.Pharm. Andreyan Georgiev Georgiev, I will confidently vote "**YES**" and recommend to the members of the esteemed Scientific Jury to vote positively and award Mag.Pharm. Andreyan Georgiev Georgiev the educational and

scientific degree "*DOCTOR*" in the scientific specialty "Pharmacology" (including Pharmacokinetics and Chemotherapy) Professional field: 7.1. Medicine.

27.04. 2026
Sofia

Reviewer:

/Prof. Roman Tashev, MD, PhD, D.Sc./