

Становище

От доц. Даниела Пехливанова, д.м.

Институт по невробиология, Българска Академия на науките

Относно: Защита на дисертационния труд на **задочен докторант Андреян Георгиев Георгиев**, зачислен към направление „Поведенческа невробиология“, ИНБ-БАН във връзка с процедура по присъждане на образователна и научна степен „доктор“, по професионално направление 7.1 Медицина, научна специалност „Фармакология“.

Със заповед на Директора на ИНБ-БАН № 18/12.03.2026 г. съм определена за член на научно жури по процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“. С решение на НЖ Протокол № 1/24.03. 2026 г. съм определена да изготвя становище на дисертационния труд на задочен докторант 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“

1. Кратки биографични данни

Андреян Георгиев Георгиев е завършил през 2013 г. Медицински университет – София, специалност „Фармация“, с придобита квалификация магистър-фармацевт. От 2014 г. до настоящия момент той е работил по специалността си в редица фирми: Балканфарма-Троян АД, А Дейта Про ООД, Софарма АД, НТА ООД.

2. Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е разработен в класическата форма на организация, 176 страници, които включват:

Въведение; Литературен обзор – 43 страници; Цел; 3 основни задачи; Методи описани на 15 страници; 24 страници резултати; 8 извода; 4 оригинални приноса; Приложения с включени списъци на научните статии по дисертационния труд (3 статии), участия в научни форуми (4 участия с постери и 1 с доклад) и реализиран проект по дисертационния труд; Библиография с 341 източника; Резюме на английски език.

3. Актуалност на темата и съответствие с поставените цели.

Биомеханичните характеристики на артериалната съдова стена и динамичните им промени свързани с процесите на стареене, хормонален дисбаланс и натоварване с лекарства е от фундаментално значение за изследванията свързани със сърдечно-съдовите заболявания. Тези закономерности могат да се използват успешно при диференциалната диагноза на редица заболявания и прецизното им фармакологично третиране. Дисертационният труд е построен върху хипотезата за взаимовръзка между в структуро-функционалните характеристики на аортата свързани с нормалните промени при стареене, мелатонинов дефицит и прилагане на често използвани в практиката опиоидни аналгетици. Целта на изследването е ясна дефинирана и кореспондира с поставените конкретни задачи.

4. Анализ на литературата по изследвания проблем.

Литературният обзор започва с анатомична и хистологична характеристика на аортата, с акцент върху използваната в изследванията медиа и нейните биомеханични характеристики. Отделни параграфи са посветени на особеностите в контрола на гладкомускулните съкращения, вискозо-еластичните свойства и, процесите на патологични структурни изменения на артериалната стена свързани с развитието на патологични процеси и съдовото стареене. Хормонът мелатонин е подробно разгледан в една глава от литературния обзор. Представени са физиологичните механизми контролиращи синтеза, освобождаването и действието на този хормон върху сърдечно-съдовата система. Приведени са данни от литературата за връзката между мелатонина и процесите на физиологично стареене. Отделено е внимание и на ендогенната опиоидергична система и ефектите на някои опиоидни аналгетици върху функциите на сърдечно-съдовата система. Описани са химичните структури и механизми на действие на използваните опиоидни рецепторни лиганди, както и изолираната аорта от плъх като един подходящ за целта експериментален модел. Прави впечатление, че много от литературните източници са от преди 50 години, което показва добро запознаване с развитието на изследвания проблем, но само около 10 % от източниците са от последните години и е пропуснато да се обясни ниската чувствителност на ефектите на фентанила към претретиране с налоксон в сравнение с други опиоидни аналгетици.

5. Използвани методи и подходи

Методите са надлежно описани и илюстрирани със снимки на използваните апарати. Приложена е таблица с експерименталния протокол на изследванията. Статистическите методи включват дори описанието на рутинните формули за изчисление на средните стойности и стандартните отклонение и грешка. Добро впечатление прави описанието на методичните ограничения.

6. Описание и графично представяне на резултатите от изследването.

Данните са описани изчерпателно, фигурите илюстрират подробно всеки от направените експерименти. Представянето на средните стойности и стандартното отклонение в табличен вид за всяко третиране поотделно до голяма степен повтаря графичното представяне на резултатите и не е необходимо.

7. Обсъждане

Дискусията е структурирана в съответствие с поставените задачи, като е разделена на части, в които се обсъждат резултатите във връзка с процесите на стареене, мелатонинов дефицит и третиране с фентанил и трамадол. Според мен, изчислителните формули и данните за теоретичното свързване на фентанил с $\alpha 1D$ -адренорецепторите при различни концентрации на лекарството трябва да бъдат представени към частта Резултати. Освен това, голяма част от дискусията е посветена на този потенциален механизъм, но не са направени експерименти със селективното блокиране на този рецепторен подтип.

8. Изводи

Изводите представят най-съществените резултати, но биха могли да са по-обобщени, без описания на конкретни концентрации. Извод 7 е до известна степен неясен и може да се премахне.

9. Приноси

Посочените оригинални приноси подчертават значимостта на дисертационния труд. Формулирането им би могло да се подобри, ако част от първия принос се използва в диференциране на останалите оригинални открития. Четвъртият принос само констатира, че е направено изследване, но не е посочен резултатът от него.

10. Библиография

Списъкът на използваната литература включва 341 източника, но някои от тях не са правилно цитирани и са неясни (напр. 301 и 302). Само 37 заглавия от посочените в използваната литература са от последните пет години.

11. Оценка на разпространение на резултатите - публикации и участия в научни форуми.

Резултатите от дисертационния труд са публикувани в 3 статии, една от които с висок импакт фактор и квантил Q1. Резултатите да докладвани на 7 научни форума. Част от изследванията са направени в рамките на един научен проект.

12. Съответствие с минималните национални изисквания и правилника на ИНБ-БАН.

Представената авторска справка показва, че докторантът изпълнява минималните национални изисквания за присъждане на ОНС „Доктор“ в професионална направление 7.1. Медицина с общ брой точки 95 при изискуеми 80. Докторантът е изпълнил всички критерии и показатели за оценяване от научно жури при провеждане на конкурс за присъждане на ОНС „Доктор“ в ИНБ-БАН.

13. Авторефератът е разработен на 57 страници и представя най-показателните резултати от направеното изследване, както и тяхното критично дискутиране в светлината на научната литература по съответната тема. Представянето на резюме на английски език би допринесло за по-широкото разпространение на резултатите от дисертационния труд.

14. Заключение

Въз основа на изброените критерии и тяхното изпълнение, считам че дисертационния труд на Андреев Георгиев има завършен вид, обемът на извършените експериментални изследвания е достатъчен, получени са оригинални данни с приносен характер, които са адекватно дискутирани. Научният труд е оформен съгласно изискванията и съответства с една модерна докторантска теза, въпреки допуснатите стилистични и фактологични пропуски.

Всичко това ми дава основание убедено да предложа на членовете на Научното жури при ИНБ-БАН, Андреян Георгиев за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ в професионална направление 7.1. Медицина по специалност „Фармакология“.

Дата: 29.04.2026 г.

Подпис:

София

Statement
By Assoc. Prof. Daniela Pehlivanova, MD
Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences

Subject: Defense of the dissertation of part-time PhD student Andreyan Georgiev Georgiev, enrolled in the field of "Behavioral Neurobiology", INB-BAS, in connection with the procedure for awarding the educational and scientific degree "Doctor", in the professional field 7.1 Medicine, scientific specialty "Pharmacology".

By order of the Director of INB-BAS № 18/12.03.2026, I have been appointed as a member of the scientific jury in the procedure for acquiring the educational and scientific degree "Doctor". By decision of the juri Protocol № 1/24.03. 2026, I have been appointed to prepare a statement on the dissertation work of part-time doctoral student Andreyan Georgiev Georgiev on the topic: "In vitro effects of opioid analgesics on the viscoelastic characteristics of the rat aortic wall during aging and melatonin deficiency."

1. Brief biographical data

Andreyan Georgiev Georgiev graduated in 2013 from the Medical University - Sofia, specialty "Pharmacy", with the qualification of Master of Pharmacy. From 2014 to the present, he has worked in his specialty in a number of companies: Balkanpharma-Troyan AD, A Data Pro OOD, Sopharma AD, NTA OOD.

2. Structure of the dissertation work

The dissertation work is developed in the classical form of organization, 176 pages, which includes:

Introduction; Literature review - 43 pages; Aim; 3 main tasks; Methods described on 15 pages; 24 pages of results; 8 conclusions; 4 original contributions; Appendices with lists of scientific articles on the dissertation work (3 articles), participation in scientific forums (4 participations with posters and 1 with an oral report) and a completed project on the dissertation work; Bibliography with 341 sources; Summary in English.

3. Relevance of the topic and compliance with the set goals.

The biomechanical characteristics of the arterial vascular wall and their dynamic changes related to the aging processes, hormonal imbalance, and drug load are of fundamental importance for research related to cardiovascular diseases. These patterns can be successfully used in the differential diagnosis of several diseases and their precise pharmacological treatment. The dissertation work is built on the hypothesis of a relationship between the structural and functional characteristics of the aorta related to normal changes in aging, melatonin deficiency, and the use of opioid analgesics commonly used in practice. The purpose of the study is clearly defined and corresponds to the specific tasks set.

4. Analysis of the literature on the research problem.

The literature review begins with an anatomical and histological characterization of the aorta, with an emphasis on the media used in the studies and its biomechanical characteristics. Separate paragraphs are devoted to the features of the control of smooth muscle contractions, viscoelastic properties, and the processes of pathological structural

changes in the arterial wall associated with the development of pathological processes and vascular aging. The hormone melatonin is discussed in detail in one chapter of the literature review. The physiological mechanisms controlling the synthesis, release, and action of this hormone on the cardiovascular system are presented. Data from the literature on the relationship between melatonin and the processes of physiological aging are provided. Attention is also paid to the endogenous opioidergic system and the effects of some opioid analgesics on the functions of the cardiovascular system. The chemical structures and mechanisms of action of the opioid receptor ligands used are described, as well as the isolated rat aorta as a suitable experimental model for the purpose. It is striking that many of the literature sources are from 40-50 years ago, which indicates a good familiarity with the development of the research problem, but only about 10% of the sources are from recent years and it is omitted to explain the low sensitivity of the effects of fentanyl to pretreatment with naloxone compared to other opioid analgesics.

5. Methods and approaches used

The methods are very well described and illustrated with photographs of the apparatus used. A table with the experimental protocol of the studies is attached. The statistical methods even include the description of the routine formulas for calculating the mean values and the standard deviation, and the error. The description of the methodological limitations makes a good impression.

6. Description and graphical presentation of the results of the study.

The data are described exhaustively, and the figures illustrate in detail each of the experiments performed. The presentation of the mean values and standard deviation in tabular form for each treatment separately largely repeats the graphical presentation of the results and is not necessary.

7. Discussion

The discussion is structured in accordance with the tasks set, being divided into parts in which the results are discussed in relation to the processes of aging, melatonin deficiency, and treatment with fentanyl and tramadol. In my opinion, the computational formulas and data on the theoretical binding of fentanyl to $\alpha 1D$ -adrenoreceptors at different drug concentrations should be presented in the Results section. In addition, a large part of the discussion is devoted to this potential mechanism, but experiments with the selective blocking of this receptor subtype have not been performed.

8. Conclusions

The conclusions present the most significant results, but could be more generalized, without descriptions of specific concentrations. Conclusion 7 is somewhat unclear and can be removed.

9. Contributions

The indicated original contributions emphasize the significance of the dissertation work. Their formulation could be improved if part of the first contribution is used to

differentiate the remaining original findings. The fourth contribution only states that a study was conducted, but the results of it are not indicated.

10. Bibliography

The list of literature used includes 341 sources, but some of them are not correctly cited and are unclear (e.g. 301 and 302). Only 37 titles of the literature used are from the last five years.

11. Assessment of dissemination of results - publications and participation in scientific forums.

The results of the dissertation work have been published in 3 articles, one of which has a high impact factor and quartile Q1. The results have been reported at 7 scientific forums. Part of the research was conducted within the framework of a scientific project.

12. Compliance with the minimum national requirements and the regulations of the Institute of Biomedical Sciences-BAS.

The submitted author's reference shows that the doctoral student meets the minimum national requirements for awarding the PhD in the professional field 7.1. Medicine with a total score of 95 out of the required 80. The doctoral student has fulfilled all the criteria and indicators for evaluation by a scientific jury during a competition for the award of the PhD at the INB-BAS.

13. The abstract is developed on 57 pages and presents the most indicative results of the research conducted, as well as the critical discussion thereof in the light of the scientific literature on the relevant topic. The presentation of a summary in English would contribute to the wider dissemination of the results of the dissertation work.

14. Conclusion

Based on the listed criteria and their implementation, I believe that the dissertation work of Andreyan Georgiev has a complete form, the volume of experimental research performed is sufficient, original data of a contributing nature have been obtained, which have been adequately discussed. The scientific work is structured according to the requirements and corresponds to a modern doctoral thesis, despite the stylistic and factual omissions made.

All this gives me reason to confidently propose to the members of the Scientific Jury at the Institute of Biomedical Sciences-BAS, Andreyan Georgiev for the award of the educational and scientific degree "Doctor" in the professional field 7.1. Medicine in the specialty "Pharmacology".

Date: 29.04.2026
Sofia

Signature: