

Становище

Във връзка със защита на дисертационен труд на маг. фарм. Андреян Георгиев Георгиев – докторант в задочна форма на обучение на тема **„In vitro ефекти на опиоидни аналгетици върху вискозо-еластичните характеристики на аортна стена от плъх при стареене и мелатонинов дефицит“**, с научен ръководител доц. Мария Антонова и научен консултант проф. Росица Замфирова

Становището е изготвено от проф. д-р Павлина Гатева, дм – ръководител на Катедра по фармакология и токсикология, МФ, МУ-София, определена за външен член на Научно жури със Заповед № 18/12.03.2026 и определена за изготвяне на становище на първото заседание на Научното жури, проведено на 24.03.2026.

Във връзка с процедурата кандидатът е представил следните документи: автобиография, диплома за магистър – фармацевт, издадена от Медицински университет – София, с рег. № 25170 от 30.12.2013 г., Протокол от разширен научен семинар на направление „Поведенческа невробиология“ – ИНБ, БАН от 26.02.2026, мотивационно писмо до Директора на ИНБ от А. Георгиев с вх. № 112/04.03.2026, справка за изпълнение на минималните национални изисквания, списък и самите публикации по темата на дисертацията, както и самия дисертационен труд и проект за автореферат.

По данни от приложената автобиография, кандидатът Андреян Георгиев е 37-годишен фармацевт, завършил магистратурата си през 2013. Работил е от 2014 до 2017 г в Балканфарма – Троян АД във фармацевтичното производство, фокусиран върху разработване на нови продукти, след това за кратко в А Дейта Про ООД, занимавайки се с фармакобдителност. От 2017 до 2021 отново е във фармацевтичното производство, този път в Софарма АД, а от 2021 се занимава с оценка на здравни технологии. Трудовата биография очертава тясната връзка на кандидата с фармацевтичната практика. Освен това се посочват организационни умения, компетенции и технически умения, които очевидно са били от полза при планиране, техническо изпълнение и изготвяне на научни съобщения и за написване на настоящия дисертационен труд.

Дисертационният труд е написан на 142 страници, правилно структуриран, а именно: „Въведение“ – 1,5 стр., „Литературен обзор“ – 44,5 стр., „Цел и задачи „-1 стр., „Методи „-16 стр., „Резултати“ – 46 стр., дискусия, заключение, изводи, приноси – 22 стр. Библиографията съдържа 341 източника. Трудът е богато онагледен с 63 фигури и 23 таблици.

Литературният обзор е стегнат и информативен. Организиран е около четири основни теми: структура и биомеханика на аортата; мелатонин – значение за артериалната хомеостаза и патология; влияние на опиоидите върху артериите и

приложимост на препарати от аорта от плъх при различни експериментални постановки. Въз основа на изложените литературни данни се констатира, че независимо от наличието на множество проучвания върху артериалната биомеханика, ефектите от прилагането на опиоидни аналгетици, както и влиянието на мелатонин върху сърдечно-съдовата система, съществуват значителни празноти в познанията за директното въздействие на фентанил и трамадол върху вискозоеластичните свойства на аортната стена при модели с недостиг на мелатонин, в условията на премахнато влияние на ендотела, периваскуларната мастна тъкан, нервната и хуморална регулация.

Целта на настоящия труд е формулирана като изследване на непосредственото въздействие (*in vitro*) на опиоидните аналгетици фентанил и трамадол върху вискозоеластичните характеристики на аортна стена от плъх, при различни възрасти, в норма и мелатонинов дефицит, в условията на премахната нервна и хуморална регулация от страна на организма. За реализиране на тази цел са избрани три ясно формулирани задачи.

Проектът е реализиран с експериментална апаратура, чиято снимка е приложена, но липсва информация дали се касае за оригинална апаратура (марка, производител) или е конструирана от самия докторант със или без помощта на научния ръководител.

Отлично впечатление прави разделът „5. Ограничения на използваните методи“, който показва зрялост и реализъм при съобщаване на научните резултати.

Резултатите оценяват промените в три основни параметъра – (1) модул на еластичност (E'), (2) собствената честота f_0 и (3) коефициент на вискозни загуби (β) при различни експериментални постановки, позволяващи да се оценят промените на възрастта, ефекта от липсата на мелатонин (постигнато чрез пинеалектомия) от приложението на различни дози трамадол и фентанил със или без комбинация с опиоидния антагонист налоксон. Данните са подложени на регресионен анализ. За визуализиране на зависимостите между концентрациите на веществата (респ. собствената честота), налягането и изследваните параметри са използвани отворени повърхности (*surface plots*).

Дисертантът дискутира влиянието на възрастта, мелатониновия дефицит, фентанила и трамадола върху параметрите, които са оценявани *in vitro*. Данните в частта „Дискусия“, отнасящи се до степен на свързване на фентанила с α_1D -адренорецепторите и представени в табл. 23 и фиг. 63, би следвало да се отделят в суплемент и да се приемат само като интересно допълнение, излизащо извън обсега на дисертационния труд, тъй като дисертантът реално не е измервал свързване на фентанила с адренорецептори. Освен това, е известно, че фентанилът няма клинично значими алфамиметични или алфа-литични ефекти. Посочените в табл. 23 „собствени експерименти“ не са описани в дисертацията, нито са реферирани.

На базата на проведените експерименти са формулирани осем извода и са посочени четири приноса, с които съм съгласна.

Резултатите са популяризирани в три статии. В две от тях дисертантът е първи автор. Видно от приложения Проект за автореферат, дисертантът има 6 активни участия в научни форуми и е бил участник в научен проект, финансиран от Фонд научни изследвания, тясно свързан с темата на дисертацията му.

В заключение, представеният дисертационен труд представлява сериозно и прецизно планиран, изпълнен и описан набор от научни експерименти, предоставящо нови знания относно значението на възрастта, някои опиоидни аналгетици и състояния на мелатонинов дефицит за вискозо-еластичните свойства на аортната стена. Дисертантът не само надхвърля минималните държавни изисквания за присъждане на образователна степен „доктор“, но и представя един стойностен и завършен научен труд. **Убедено ще гласувам за присъждане на образователната и научна степен доктор по научната специалност „фармакология“ на маг. фарм. Андреян Георгиев.**

Opinion

In connection with the defense of the dissertation of M.Pharm. Andreyan Georgiev Georgiev - doctoral student in part-time study on the topic "**In vitro effects of opioid analgesics on the viscoelastic characteristics of the rat aortic wall during aging and melatonin deficiency**", with scientific supervisor Assoc. Prof. Maria Antonova and scientific consultant Prof. Rositsa Zamfirova

The opinion was prepared by Prof. Dr. Pavlina Gateva, MD - Head of the Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, Medical University-Sofia, appointed as an external member of the Scientific Jury by Order No. 18/12.03.2026 and appointed to prepare an opinion at the first meeting of the Scientific Jury, held on 24.03.2026.

In connection with the procedure, the candidate has submitted the following documents: CV, Master's degree in Pharmacy, issued by the Medical University - Sofia, with registration number 25170 dated 30.12.2013, Protocol of an extended scientific seminar in the field of "Behavioral Neurobiology" - INB, BAS dated 26.02.2026, a motivation letter to the Director of INB from A. Georgiev with registration number 112/04.03.2026, a certificate of compliance with the minimum national requirements, a list and the publications themselves on the topic of the dissertation, as well as the dissertation itself and a draft abstract.

According to the attached CV, the candidate Andreyan Georgiev is a 37-year-old pharmacist who completed his master's degree in 2013. He worked from 2014 to 2017 at Balkanpharma – Troyan AD in pharmaceutical production, focusing on the development of new products, then briefly at A Data Pro OOD, dealing with pharmacovigilance. From 2017 to 2021 he is again in pharmaceutical production, this time at Sopharma AD, and since 2021 he has been involved in health technology assessment. The work biography outlines the candidate's close connection with pharmaceutical practice. In addition, organizational skills, competencies and technical skills are indicated, which were obviously useful in planning, technical implementation and preparation of scientific communications and for writing this dissertation.

The dissertation is written on 142 pages, properly structured, namely: "Introduction" - 1.5 pages, "Literature review" - 44.5 pages, "Aim and objectives" - 1 page, "Methods" - 16 pages, "Results" - 46 pages, discussion, conclusion, conclusions, contributions - 22 pages. The bibliography contains 341 sources. The work is richly illustrated with 63 figures and 23 tables.

The literature review is concise and informative. It is organized around four main topics: structure and biomechanics of the aorta; melatonin - importance for arterial homeostasis and pathology; influence of opioids on arteries and applicability of rat aortic preparations in various experimental settings. Based on the presented literature data, it is found that despite the existence of numerous studies on arterial biomechanics, the effects of the use of opioid

analgesics, as well as the influence of melatonin on the cardiovascular system, there are significant gaps in the knowledge of the direct effect of fentanyl and tramadol on the viscoelastic properties of the aortic wall in models with melatonin deficiency, in conditions of removed influence of the endothelium, perivascular adipose tissue, nervous and humoral regulation.

The aim of the present work is formulated as a study of the direct effect (in vitro) of the opioid analgesics fentanyl and tramadol on the viscoelastic characteristics of the aortic wall of rats, at different ages, in normal and melatonin deficiency, in conditions of removed nervous and humoral regulation by the body. Three clearly formulated tasks have been selected to achieve this goal.

The project was implemented with experimental equipment, a photo of which is attached, but there is no information on whether it is original equipment (brand, manufacturer) or was constructed by the doctoral student himself with or without the help of the scientific supervisor.

The section "5. Limitations of the methods used" makes an excellent impression, which shows maturity and realism in reporting scientific results.

The results evaluate the changes in three main parameters – (1) modulus of elasticity (E'), (2) natural frequency f_0 and (3) viscous loss coefficient (β) in different experimental setups, allowing to evaluate the changes in the binding, the effect of the lack of melatonin (achieved by pinealectomy) from the application of different doses of tramadol and fentanyl with or without combination with the opioid antagonist naloxone. The data were subjected to regression analysis. Open surfaces (surface plots) were used to visualize the dependencies between the concentrations of the substances (resp. natural frequency), pressure and the studied parameters.

The dissertation discusses the influence of age, melatonin deficiency, fentanyl and tramadol on the parameters that were evaluated in vitro. The data in the "Discussion" section, referring to the degree of binding of fentanyl to α_1D -adrenoceptors and presented in Table 23 and Fig. 63, should be separated into a supplement and accepted only as an interesting addition, going beyond the scope of the dissertation work, since the dissertation candidate did not actually measure the binding of fentanyl to adrenoceptors. In addition, it is known that fentanyl does not have clinically significant alpha-mimetic or alpha-lytic effects. The "own experiments" indicated in Table 23 are not described in the dissertation, nor are they referenced.

Based on the experiments conducted, eight conclusions have been formulated and four contributions have been indicated, with which I agree.

The results have been popularized in three articles. In two of them, the candidate is the first author. As can be seen from the attached Abstract Draft, the dissertation candidate has 6 active participations in scientific forums and was a participant in a scientific project funded by the Scientific Research Fund, closely related to the topic of his dissertation.

In conclusion, the presented dissertation work represents a serious and precisely planned, implemented and described set of scientific experiments, providing new knowledge about the importance of age, some opioid analgesics and states of melatonin deficiency for the viscoelastic properties of the aortic wall. The dissertation candidate not only exceeds the minimum state requirements for awarding the educational and scientific degree "doctor", but also presents a valuable and complete scientific work. **I will confidently vote for awarding the educational and scientific degree of doctor in the scientific specialty "pharmacology" to mag. pharm. Andreyan Georgiev.**