

## СТАНОВИЩЕ

от Доц. Д-р Драгомир Данилов Дарданов, д.м.

Катедра „Анатомия и Биомеханика“, Национална спортна академия „Васил Левски“,  
Клиника по хирургия, УМБАЛ „Лозенец, София

**Относно** Дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ в Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт; Професионално направление 7.1. „Медицина“; Докторска програма „Анатомия, хистология и цитология“

**на тема** „Промени в орексигенни и анорексигенни гени, регулиращи енергийната хомеостаза и тяхната роля в развитието на обезитет и метаболитен синдром“,

**Автор:** Тихомир Руменов Рашев, зачислен към катедра „Анатомия, хистология, цитология и биология“ при факултет „Медицина“ на Медицински Университет - Плевен.

**Научен ръководител:** Доц. Д-р Стефан Венелинов Трифонов, д.м.

### Основание за становището

Настоящото становище е изготвено в изпълнение на решение на Академичния съвет на Медицински университет - Плевен (Протокол № 14 от 30.06.2026 г.) и Заповед на Ректора № 1992 от 01.07.2026 г. за назначаване на научно жури, за провеждане на публична защита на дисертационен труд на тема „Промени в орексигенни и анорексигенни гени, регулиращи енергийната хомеостаза и тяхната роля в развитието на обезитет и метаболитен синдром“, представен от Тихомир Руменов Рашев – докторант в редовна форма на обучение към катедра „Анатомия, хистология, цитология и биология“ при факултет „Медицина“ на Медицински Университет - Плевен, за придобиване на образователна и научна степен доктор в професионално направление „Медицина“, докторска програма „Анатомия, хистология и цитология“.

### Кратки биографични данни

Тихомир Рашев е роден през 1979 г. Завършва средно образование в СУ „Стоян Заимов“, гр. Плевен. През 2008 г. се дипломира от Софийски университет „Св. Климент Охридски“, Биологичен факултет като бакалавър молекулярен биолог, а през 2011 г. като

магистър по молекулярна биология – Физиология на животните и човека от същия университет. През 2019 г. придобива специалност по Анатомия, хистология и цитология от МУ-Плевен. От 2018 г. до сега е асистент в сектор „Анатомия, хистология и цитология“ на катедра „Анатомия, хистология, цитология и биология“ при факултет „Медицина“ на Медицински Университет – Плевен. Работил е като завеждащ молекулярен биолог в Университетска лаборатория за научни изследвания на МУ-Плевен в периода 2013-2018 г. Има активна преподавателска дейност по цитология, хистология, ембриология и молекулярна биология на студенти по медицина. Участвал е в организационните комитети на 2 научни конференции в МУ-Плевен през 2014 г. Владее английски език. Публикува редовно в специализирани български и чуждестранни научни списания.

### **Оценка на дисертационния труд**

Темата на дисертационния труд е актуална и третира проблема за затлъстяването и метаболитния синдром. Представени са резултати от комплексни проучвания на промените в орексигенни и анорексигенни гени, регулиращи енергийната хомеостаза в патогенезата на obesity.

Обемът на дисертацията е съобразен и отговаря на нормативните изисквания за дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“. Дисертацията е написана на 164 стандартни машинописни страници. Има 34 фигури и 20 таблици. Съдържанието на труда е разпределено в следните раздели: Въведение, Литературен обзор, Цели, Задачи и методични подходи, Резултати, Обсъждане на резултатите, Заключение, Изводи, Приноси, Бъдещи насоки за развитие. Завършва с библиография, която съдържа 298 литературни източника.

Литературният обзор е задълбочен, използва съвременни източници и отговаря на темата. Тихомир Рашев показва отлично познаване на наличната литература по въпроса, систематично представя настоящите знания по въпроса като дефинира точно спорните и дискусабилни моменти. По-специално в литературният обзор се акцентира на морфологичните и функционални характеристики на мастната тъкан, липогенезата и липолизата. Обръща се внимание на ендокринната функция на мастната тъкан, имаща значение за развитието на метаболитния синдром и obesity. Важно място е отделено на лептина, лептиновия рецептор и адипонектина. Хипоталамусът и неговите ядра и нервни пътища са представени задълбочено и критично във връзка с регулацията на

апетита, глада и енергийната хомеостаза. Орексиогенните и анорексиогенните пептиди и техните рецептори са прегледно отразени. В обзора и накрая се правят обобщения, показващи областите с нужда от повече проучвания.

Дефинирани за две цели. Тяхното дефиниране е ясно и конкретно. За постигането им са поставени 7 задачи, след решаването на които да се представи и анализира асоциацията между полиморфизмите AdipoQ rs266729, LEPR Q223R и полиморфизма в гена LEP с риска от затлъстяване, захарен диабет тип 2 и свързаните кардиометаболитни нарушения в етнически хомогенна популация от Северозападна България, както и да се анализира разпределението на генотипните и алелните честоти на изследваните полиморфизми при пациенти с метаболитен синдром и здрави контроли.

Матриалите и методите, които Т. Рашев използва отговарят напълно на поставената цел и задачи. Разделът е написан с вещина и показва познаването на методологията. Подбраният контингент субекти и протоколът са адекватни на проучването. Изследването е одобрено от Комисията по Етика на научно-изследователската дейност на МУ-Плевен. Всички участници са подписали информирано съгласие. Използваните методи са ясно описани: документално-социологически, клинични, клинично-лабораторни и генетични изследвания. Статистическата обработка на данните е извършена със съвременна компютърна програма чрез използване на адекватни статистически методи.

Частта „Резултати“ стегнато и конкретно представя собствените резултати. Анализират се резултатите, получени от отделните методи на изследване. Комплексният, интегративен подход, включващ оценката както на клиничните и стандартните клинично-лабораторни изследвания, но и на данните от генетичните изследвания е важно, както от теоретично, така и от практическо значение. С компетентност се обясняват и интерпретират резултатите като се обръща внимание на разликите между затлъстелите и незатлъстелите хора. Разделът е богато илюстриран, таблиците и диаграмите са информативни и улесняват читателя.

Разделът „Обсъждане на резултатите“ представя задълбочен анализ на получените резултати в светлината на съвременното състояние на науката и данните на другите изследователи. Личи способността на докторанта критично да анализира, както публикуваните статии, така и собствените резултати. Освен това се показват силните

страни на проучването като не се спестяват ограниченията на проведеното изследване, ограничения, породени в повечето случаи от обективна реалност, а не от субективни изследователски пропуски. Интересни за обсъжданията за наличието на статистическа разлика между отделните параметри и наличието на затлъстяване. Това със сигурност е от полза за планиране на бъдещи проучвания и за практическата клинична практика.

Дисертационния труд завършва със „Заклучение“ представящо обобщение на извършеното проучване. Дефинирани 8 изводи, които ясно показват изпълнението на поставените задачи и осъществяване на целите на изследването. Изводите изчерпателно определят връзката на полиморфизмите AdipoQ rs266729, LEPR Q223R и полиморфизма в гена LEP с риска от затлъстяване, захарен диабет тип 2 и свързаните кардиометаболитни нарушения. По този начин се затвърждава наличието на индивидуални различия в метаболитния риск и нуждата от допълнителни изследвания.

На края на дисертацията Тихомир Рашев е дефинирал 6 приноси с оригинален характер и 5 приноси с приложен характер на дисертационния си труд. Съгласен съм тях. Позволявам си да акцентирам на включването на генетични изследвания като проучените полиморфизми ADIPOQ rs266729, LEPR Q223R и LEP -2548G>A към стандартните клинични и биохимични изследвания на пациентите Това би довело до подобряване на диагностиката и дефиниране на индивидуализиран подход в лечението и профилактиката на метаболитния синдром и затлъстяването.

Добро впечатление прави включването на раздел „Бъдещи насоки и перспективи“, където са представени 8 области за следващи проучвания. Това е похвално, имайки предвид продължителния и дълголетен труд в научното поприще. Явно настоящата дисертация е начало на по-голям проект от научно-изследователската дейност на МУ-Плевен. Дисертантът с право заслужава адмириции.

Във връзка с дисертационния труд са представени 3 публикации на докторанта в реферирани списания и 3 участия в конгреси. Това съответства на минималните национални изисквания и на изискванията на МУ-Плевен.

Към дисертацията има 4 приложения. Те представят както ценни литературни обобщения /Приложение 1, 2А и 2В/, информационния лист за пациента и информираното съгласие /Приложение 3/, така и методологията за солева екстракция на ДНК /Приложение 4/

Автореферат на дисертационния труд в обем от 76 стр. е оформен съгласно нормативните изисквания.

### **Лични впечатления**

Без да познавам лично Тихомир Рашев, впечатленията, споделени с мен от негови колеги са великолепни. Той не само демонстрира отлични професионални преподавателски и научни компетенции, а и показва завидни организационни умения, уважаван е от своите студенти и колеги преподаватели в МУ-Плевен. Настоящата дисертация е закономерен етап от академичното му развитие.

### **Заклучение**

Представеният дисертационен труд „Промени в орексигенни и анорексигенни гени, регулиращи енергийната хомеостаза и тяхната роля в развитието на безитет и метаболитен синдром“ за присъждане на образователната и научна степен „доктор“, с автор Тихомир Руменов Рашев, зачислен към катедра „Анатомия, хистология, цитология и биология“ при факултет „Медицина“ на Медицински Университет - Плевен и научен ръководител: Доц. Д-р Стефан Венелинов Трифонов, д.м., **отговаря** на изискванията на ЗРАСРБ, на Правилника за неговото приложение и на Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Плевен за присъждане на ОНС „Доктор“. Авторът показва задълбочена научно-теоретична и практическа подготовка и способност за самостоятелна научноизследователска работа. В дисертацията и автореферата към нея не съм установил наличие на плагиатство.

Гласувам с **положителен вот** и предлагам на членовете на Научното жури да присъдят на Тихомир Руменов Рашев образователната и научна степен „доктор“ в Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт; Професионално направление 7.1. „Медицина“ в докторска програма „Анатомия, хистология и цитология“

**На основание чл.59 от ЗЗЛД**

.2026 г.

Изготвил становището:

/Доц. Д-р Драгомир Дарданов, д.м.



# **ACADEMIC OPINION**

by Assoc. Prof. Dragomir Danilov Dardanov, MD, PhD

Department of Anatomy and Biomechanics, National Sports Academy “Vassil Levski;

Department of Surgery, Lozenets University Hospital, Sofia

**Regarding a dissertation submitted for the award of the educational and scientific degree “Doctor” (PhD) in Higher Education Area 7. Health Care and Sports; Professional Field 7.1. Medicine; Doctoral Programme “Anatomy, Histology and Cytology”**

**entitled “Changes in Orexigenic and Anorexigenic Genes Regulating Energy Homeostasis and Their Role in the Development of Obesity and Metabolic Syndrome”,**

**Author: Tihomir Rumenov Rashev, doctoral student at the Department of Anatomy, Histology, Cytology and Biology, Faculty of Medicine, Medical University – Pleven.**

**Scientific supervisor: Assoc. Prof. Stefan Venelinov Trifonov, MD, PhD**

## **Grounds for the Academic Opinion**

This academic opinion has been prepared according to a decision of the Academic Council of Medical University – Pleven (Minutes No. 14 of 30 June 2026) and Rector’s Order No. 1992 of 1 July 2026 appointing a scientific jury for the public defence of the dissertation entitled “Changes in Orexigenic and Anorexigenic Genes Regulating Energy Homeostasis and Their Role in the Development of Obesity and Metabolic Syndrome”, submitted by Tihomir Rumenov Rashev, a full-time doctoral student at the Department of Anatomy, Histology, Cytology and Biology, Faculty of Medicine, Medical University – Pleven, for the award of the educational and scientific degree “Doctor” (PhD) in Professional Field 7.1. Medicine, Doctoral Programme “Anatomy, Histology and Cytology”.

## **Brief Biographical Information**

Tihomir Rashev was born in 1979. He completed his secondary education at Stoyan Zaimov Secondary School in Pleven. In 2008, he graduated from the Faculty of Biology of Sofia University “St. Kliment Ohridski” with a Bachelor’s degree in Molecular Biology, and in 2011 he obtained a Master’s degree in Molecular Biology – Physiology of Animals and Humans from the same university. In 2019, he acquired a specialty in Anatomy, Histology and Cytology at Medical University – Pleven. Since 2018, he has been an Assistant Professor in the Anatomy, Histology and Cytology Sector of the Department of Anatomy, Histology,

Cytology and Biology, Faculty of Medicine, Medical University – Pleven. From 2013 to 2018, he worked as Head Molecular Biologist at the University Research Laboratory of Medical University – Pleven. He is actively involved in teaching cytology, histology, embryology and molecular biology to medical students. In 2014, he participated in the organising committees of two scientific conferences at Medical University – Pleven. He is proficient in English and regularly publishes in specialised Bulgarian and international scientific journals.

### **Evaluation of the Dissertation**

The topic of the dissertation is actual and addresses the problem of obesity and metabolic syndrome. The dissertation presents the results of comprehensive studies of changes in orexigenic and anorexigenic genes regulating energy homeostasis in the pathogenesis of obesity.

The scope of the dissertation is appropriate and complies with the regulatory requirements for a dissertation submitted for the award of the educational and scientific degree “Doctor” (PhD). The dissertation comprises 164 standard typed pages and includes 34 figures and 20 tables. Its contents are organised into the following sections: Introduction, Literature Review, Aims, Objectives and Methodological Approaches, Results, Discussion of the Results, Conclusions, Contributions, and Future Directions for Development. There are bibliography containing 298 references.

The literature review is thorough, draws on up-to-date sources, and is fully relevant to the topic. Tihomir Rashev demonstrates excellent knowledge of the available literature and systematically presents the current state of knowledge, clearly identifying controversial and debatable issues. In particular, the review emphasises the morphological and functional characteristics of adipose tissue, lipogenesis and lipolysis. Appropriate attention is paid to the endocrine function of adipose tissue and its significance for the development of metabolic syndrome and obesity. Leptin, the leptin receptor and adiponectin are discussed in detail. The hypothalamus, its nuclei and neural pathways are presented thoroughly and critically in relation to the regulation of appetite, hunger and energy homeostasis. Orexigenic and anorexigenic peptides and their receptors are clearly reviewed. The literature review also provides summaries identifying areas in which further research is needed.

Two aims are defined clearly and specifically. Seven objectives are set in order to achieve them, with the purpose of presenting and analysing the association of the AdipoQ rs266729 and LEPR Q223R polymorphisms and the polymorphism in the LEP gene with the risk of obesity, type 2 diabetes mellitus and related cardiometabolic disorders in an ethnically homogeneous population from Northwestern Bulgaria, as well as analysing the distribution of genotype and allele frequencies of the studied polymorphisms in patients with metabolic syndrome and in healthy controls.

The materials and methods used by T. Rashev are fully consistent with the stated aims and objectives. The section is written competently and demonstrates a sound understanding of the methodology. The selected study population and protocol are appropriate for the investigation. The study was approved by the Ethics Committee for Research Activities of Medical University – Pleven. All participants signed informed consent forms. The methods used are clearly described and include documentary and sociological methods, clinical examinations, clinical laboratory investigations, and genetic studies. Statistical analysis of the data was performed using modern computer software and appropriate statistical methods.

The Results section presents the author's own findings concisely and specifically. The results obtained by the individual research methods are analysed. The comprehensive, integrative approach, which combines the assessment of clinical and standard laboratory parameters with data from genetic studies, is important from both theoretical and practical perspectives. The results are explained and interpreted competently, with particular attention to differences between individuals with and without obesity. The section is richly illustrated, and the tables and diagrams are informative and facilitate comprehension.

The Discussion of the Results section provides an in-depth analysis of the findings in the context of the current state of scientific knowledge and the results reported by other investigators. The doctoral candidate demonstrates the ability to critically analyse both published studies and his own findings. The strengths of the study are clearly presented, while its limitations are also acknowledged; in most cases, these limitations arise from objective circumstances rather than from shortcomings in the research itself. The discussion of statistically significant differences between the individual parameters and the presence of obesity is particularly relevant. This is undoubtedly useful both for planning future studies and for clinical practice.

The dissertation concludes with a section entitled “Conclusion”, which summarises the study undertaken. Eight conclusions are formulated and clearly demonstrate that the stated objectives have been fulfilled and the aims of the study achieved. The conclusions comprehensively define the relationship between the AdipoQ rs266729 and LEPR Q223R polymorphisms and the polymorphism in the LEP gene and the risk of obesity, type 2 diabetes mellitus and associated cardiometabolic disorders. In this way, the study further supports the existence of individual differences in metabolic risk and the need for additional research.

At the end of the dissertation, Tihomir Rashev identifies six original scientific contributions and five contributions of applied significance. I agree with this assessment. I would particularly emphasise the inclusion of genetic investigations, such as the studied ADIPOQ rs266729, LEPR Q223R and LEP -2548G>A polymorphisms, alongside the standard clinical and biochemical investigations of patients. This approach could improve diagnostic assessment and support the development of an individualised approach to the treatment and prevention of metabolic syndrome and obesity.

The inclusion of a section entitled “Future Directions and Perspectives”, presenting eight areas for further research, makes a very positive impression. This is commendable, particularly in view of the sustained and long-term commitment required for scientific work. The present dissertation clearly appears to be the beginning of a broader research project within the scientific activities of Medical University – Pleven. The doctoral candidate deserves recognition for this achievement.

In connection with the dissertation, three publications by the doctoral candidate in peer-reviewed journals and three congress presentations have been submitted. These meet the minimum national requirements as well as the requirements of Medical University – Pleven.

The dissertation includes four appendices. They contain valuable literature summaries (Appendices 1, 2A and 2B), the patient information sheet and informed consent form (Appendix 3), and the methodology for salt extraction of DNA (Appendix 4).

The dissertation abstract, comprising 76 pages, has been prepared in accordance with the applicable regulatory requirements.

### **Personal Impressions**

Although I do not know Tihomir Rashev personally, the impressions shared with me by his colleagues have been excellent. He not only demonstrates outstanding professional, teaching and scientific competence, but also shows highly commendable organisational skills. He is respected by both his students and his academic colleagues at Medical University – Pleven. The present dissertation is a natural and well-deserved stage in his academic development.

### **Conclusion**

The submitted dissertation entitled “Changes in Orexigenic and Anorexigenic Genes Regulating Energy Homeostasis and Their Role in the Development of Obesity and Metabolic Syndrome”, presented for the award of the educational and scientific degree “Doctor” (PhD) by Tihomir Rumenov Rashev, doctoral student at the Department of Anatomy, Histology, Cytology and Biology, Faculty of Medicine, Medical University – Pleven, under the scientific supervision of Assoc. Prof. Stefan Venelinov Trifonov, MD, PhD, complies with the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations for its Implementation, and the Regulations for the Development of the Academic Staff at Medical University – Pleven for the award of the educational and scientific degree “Doctor” (PhD). The author demonstrates thorough scientific, theoretical and practical training, as well as the ability to conduct independent scientific research. I have found no evidence of plagiarism in either the dissertation or its abstract.

I vote in favour and recommend that the members of the Scientific Jury award Tihomir Rumenov Rashev the educational and scientific degree “Doctor” (PhD) in Higher Education Area 7. Health Care and Sports; Professional Field 7.1. Medicine; Doctoral Programme “Anatomy, Histology and Cytology”.

**На основание чл.59 от ЗЗЛД**

11 August 2026

Academic opinion prepared by:  
/Assoc. Prof. Dragomir Dardanov, MD, PhD/

