

СТАНОВИЩЕ

от

Доц. д-р Армине Вардани Григорян, д.м.

Катедра „Физиология и патофизиология“

Медицински университет – Плевен

относно дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“

по професионално направление 7.1. Медицина

докторска програма „Анатомия, хистология и цитология“

Автор: Тихомир Руменов Рашев

Форма на докторантурата: редовна

Катедра: „Анатомия, хистология, цитология и биология“, сектор „Анатомия, хистология и цитология“, Факултет „Медицина“, Медицински университет – Плевен

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

Научен ръководител: доц. д-р Стефан Венелинов Трифонов, д.м.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Със Заповед № 1992/01.07.2026 г. на Ректора на Медицински университет – Плевен съм определена за член на Научното жури по процедурата за присъждане на образователната и научната степен „доктор“ на **Тихомир Руменов Рашев** по професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „Анатомия, хистология и цитология“.

Процедурата по откриване и провеждане на защитата е организирана в съответствие с изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане и вътрешните нормативни актове на Медицински университет – Плевен. Представеният комплект документи е пълен и отговаря на нормативните изисквания за допускане до публична защита. Декларирам, че нямам общи научни трудове с докторанта и не са налице обстоятелства, пораждащи конфликт на интереси във връзка с настоящата процедура.

Тихомир Руменов Рашев е роден на 08.06.1979 г. в гр. Плевен. Завършва средното си образование в СОУ „Стоян Заимов“ – гр. Плевен. Академичната му подготовка започва в Софийски университет „Св. Климент Охридски“, където през 2008 г. придобива ОКС „бакалавър“ по специалност „Молекулярна биология“, а през 2011 г. – ОКС „магистър“ по специалност „Молекулярна биология“, магистърска програма „Физиология на животните и

човека“. През 2019 г. придобива специалност „Анатомия, хистология и цитология“ в Медицински университет – Плевен.

Професионалното развитие на Тихомир Руменов Рашев е свързано с Медицински университет – Плевен. От 2013 до 2018 г. работи като завеждащ молекулярен биолог в Университетската лаборатория за научни изследвания, а от 2018 г. е асистент в сектор „Анатомия, хистология и цитология“ към катедра „Анатомия, хистология, цитология и биология“. Осъществява преподавателска дейност със студенти от българоезиково и английско обучение по дисциплината „Цитология, хистология и ембриология“, както и обучение по методи в молекулярната биология. Наред с преподавателската си работа участва активно в научноизследователската дейност на катедрата, насочена към приложението на молекулярно-генетичните методи в медицинските изследвания.

През 2019 г. е зачислен като редовен докторант по докторска програма „Анатомия, хистология и цитология“ с научен ръководител доц. д-р Стефан Венелинов Трифонов, д.м. В рамките на докторантурата научните му интереси са насочени към изследване на генетичните механизми, участващи в регулацията на енергийния баланс и развитието на обезитет и метаболитен синдром – проблематика с висока актуалност и съществено значение за съвременната фундаментална и клинична медицина.

Във връзка с дисертационния труд докторантът представя научни публикации в списания, индексирани в Web of Science, както и участия в научноизследователски проекти и научни форуми. Представената справка за изпълнение на минималните национални изисквания показва, че представените показатели надвишават минимално изискуемите стойности.

2. Актуалност на тематиката

Темата на дисертационния труд е посветена на един от най-значимите проблеми на съвременната медицина. През последните десетилетия честотата на затлъстяването и метаболитния синдром нараства непрекъснато, като тези състояния са свързани с повишен риск от развитие на захарен диабет тип 2, сърдечно-съдови заболявания и редица други хронични заболявания. Поради това изясняването на механизмите, които стоят в основата на тяхното възникване, е обект на засилен научен интерес.

Макар че значението на факторите на околната среда и начина на живот за развитието на обезитета и метаболитния синдром е безспорно установено, съвременните молекулярно-генетични изследвания убедително доказват съществената роля на генетичните фактори в регулацията на енергийния баланс и индивидуалната предразположеност към развитието на тези заболявания. Особен научен интерес представляват гените, кодиращи медиатори и рецептори, участващи в контрола на апетита, енергийния прием и енергийния разход, тъй като генетичните вариации в тях могат да модифицират индивидуалния риск от развитие на обезитет и метаболитен синдром.

Избраната тема е актуална, научно обоснована и в съответствие със съвременните направления в областта на молекулярната генетика и метаболитната медицина. Считам, че проведеното изследване има както научна, така и практическа стойност, тъй като допринася за по-доброто изясняване на ролята на орексигенните и анорексигенните гени в патогенезата на обезитета и метаболитния синдром.

3. Познаване на проблема

Докторантът демонстрира много добро познаване на научната проблематика, свързана с генетичните механизми на регулация на енергийната хомеостаза, ролята на адипокините и развитието на обезитет и метаболитен синдром. Литературният обзор е структуриран логично и последователно, като проследява съвременните представи за функцията на мастната тъкан като ендокринен орган, биологията на лептина, лептиновия рецептор и адипонектина, както и механизмите на централната регулация на хранителното поведение и енергийния баланс.

Литературната справка включва **298 литературни източника**, като преобладават публикации от последните две десетилетия. Използвани са оригинални научни статии, обзорни публикации и фундаментални трудове, които отразяват съвременното състояние на познанията в областта на молекулярната генетика, ендокринологията и метаболитните заболявания. Подборът на литературните източници е адекватен на поставената цел и осигурява надеждна теоретична основа за проведеното изследване.

Следва да се отбележи, че литературният обзор не представлява само преглед на публикуваните данни, а показва умение на автора да анализира и систематизира наличната научна информация. Разгледани са основните механизми на лептиновата сигнализация, лептиновата резистентност, ролята на генетичните полиморфизми и тяхната връзка с развитието на метаболитните нарушения, като е направена ясна връзка между съществуващите научни доказателства и поставените цели на настоящото изследване.

Литературният обзор създава необходимата теоретична основа за правилното формулиране на целта и задачите на дисертационния труд и улеснява интерпретацията на получените резултати. Това показва добра ориентация на докторанта в съвременното състояние на проблема и способност критично да анализира наличните научни данни.

4. Методика на изследването

Избраната методика е съобразена с поставената цел и задачите на дисертационния труд. За изпълнението им авторът е използвал комплексен подход, включващ клинични, антропометрични, лабораторни, молекулярно-генетични и статистически методи. Комбинирането на тези методи позволява цялостна оценка на връзката между изследваните генетични полиморфизми и развитието на обезитет и метаболитен синдром.

Изследването е проведено върху добре характеризирани групи участници, като са анализирани клинични, антропометрични и биохимични показатели, както и полиморфизмите в гените **ADIPOQ**, **LEPR** и **LEP**. Използваните лабораторни и молекулярно-генетични методи са описани подробно и дават възможност изследването да бъде възпроизведено.

Статистическата обработка на резултатите е адекватна на характера на изследването и позволява коректен анализ на получените данни. Подборът на използваните показатели и приложените статистически методи е обоснован и съответства на поставените цели и задачи.

Считам, че избраната методология е съвременна и напълно подходяща за изпълнение на поставената научна задача. Използваните методи осигуряват необходимата достоверност на получените резултати и създават добра основа за формулиране на направените изводи.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Представеният дисертационен труд е разработен в обем от **159 страници** и е структуриран в съответствие с изискванията за дисертационен труд. Изложението е логично и

последователно, като отделните раздели са добре балансирани и осигуряват плавен преход от литературния обзор към представянето, анализа и обсъждането на собствените резултати. Текстът е онагледен с подходящ брой таблици и фигури, които улесняват възприемането на представените данни.

Целта и задачите на изследването са ясно формулирани и намират своето изпълнение в представената експериментална работа. Получените резултати са систематизирани и анализирани по подходящ начин, а дискусията показва добро познаване на литературните данни и умение за критична интерпретация на собствените резултати. Авторът успешно съпоставя получените данни с публикуваните в литературата и аргументира направените изводи.

Научните приноси са ясно формулирани и произтичат логично от проведеното изследване. Приемам оценката на автора, че те имат както научнотеоретичен, така и приложен характер. Особен интерес представляват резултатите, свързани с анализа на полиморфизмите в гените **ADIPOQ**, **LEPR** и **LEP** и тяхната връзка с риска от развитие на обезитет и метаболитен синдром. Получените данни допринасят за по-доброто изясняване на ролята на генетичните фактори в нарушенията на енергийната хомеостаза и могат да бъдат използвани като основа за бъдещи изследвания в тази област.

Приемам формулираните от автора научни приноси. Те са резултат от самостоятелно проведено изследване и съответстват на представените резултати и направените изводи. Считам, че дисертационният труд представлява завършено научно изследване, което отговаря на изискванията за разработка за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“.

6. Научни публикации и личен принос на докторанта

Резултатите от дисертационния труд са представени в **три научни публикации**, публикувани в списания, индексирани в **Web of Science**, като в две от тях докторантът е първи автор. Представените публикации отразяват основните научни резултати на дисертационния труд и са достатъчни по обем и качество за придобиване на образователната и научната степен „Доктор“. Докторантът е представил резултатите от своите изследвания на **три научни форума** и е участвал в изпълнението на **четири научноизследователски проекта**, което е показател за активната му научноизследователска дейност.

Представената справка за изпълнение на минималните национални изисквания показва, че докторантът покрива изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за неговото прилагане.

От представените материали се установява, че докторантът е участвал активно във всички етапи на научното изследване – от планирането и провеждането му до обработката, анализа и интерпретацията на получените резултати. Това ми дава основание да приема, че личният му принос при изпълнението на дисертационния труд е съществен и безспорен.

7. Автореферат

Представеният автореферат е изготвен в съответствие с утвърдените изисквания за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“. В синтезиран вид са представени актуалността на темата, целта и задачите на изследването, материалите и методите, основните резултати, изводите и научните приноси. Авторефератът коректно отразява съдържанието на дисертационния труд и представя обективно най-съществените елементи на проведеното изследване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният дисертационен труд на **Тихомир Руменов Рашев** на тема **„Промени в орексигенни и анорексигенни гени, регулиращи енергийната хомеостаза и тяхната роля в развитието на обезитет и метаболитен синдром“** представлява самостоятелно научно изследване, посветено на актуален и значим медико-биологичен проблем. Трудът се отличава с ясно формулирана цел, адекватен дизайн и подходяща методология, коректно проведено изследване и аргументирано представяне, анализ и обсъждане на получените резултати. Формулираните научни приноси произтичат логично от проведеното изследване и имат както научно-теоретично, така и приложно значение.

Докторантът демонстрира задълбочени познания по изследваната проблематика, умения за самостоятелно планиране и осъществяване на научно изследване, както и способност за критичен анализ и обективна интерпретация на получените резултати. Научните публикации, свързани с дисертационния труд, както и изпълнението на минималните национални изисквания, свидетелстват за неговата активна научноизследователска дейност и съществен личен принос при разработването на дисертацията.

Въз основа на изложеното считам, че дисертационният труд отговаря на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане и Правилника за развитието на академичния състав на Медицински университет – Плевен за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“. Поради това давам своята положителна оценка и предлагам на уважаемото Научно жури да присъди на Тихомир Руменов Рашев образователната и научна степен „Доктор“ по професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „Анатомия, хистология и цитология“.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

1.08.2026 г.

Изготвил становището:

Доц. д-р Армине Вардани Григорян, д.м.

STATEMENT

by Assoc. Prof. Armine Vardani Grigoryan, MD, PhD
Department of Physiology and Pathophysiology
Medical University – Pleven

regarding a dissertation submitted for the award of the educational and scientific degree
“**Doctor (PhD)**”
professional field **7.1. Medicine**
doctoral programme “**Anatomy, Histology and Cytology**”

Author: Tihomir Rumenov Rashev

Form of doctoral training: full-time

Department: Department of Anatomy, Histology, Cytology and Biology, Division of Anatomy, Histology and Cytology, Faculty of Medicine, Medical University – Pleven

Dissertation Title: *"Alterations in Orexigenic and Anorexigenic Genes Regulating Energy Homeostasis and Their Role in the Development of Obesity and Metabolic Syndrome"*

Scientific Supervisor: Assoc. Prof. Stefan Venelinov Trifonov, MD, PhD

1. General presentation of the procedure and the doctoral candidate

By **Order No. 1992/01.07.2026** of the Rector of Medical University – Pleven, I have been appointed as a member of the Scientific Jury in the procedure for awarding the educational and scientific degree “**Doctor**” to **Tihomir Rumenov Rashev** in Professional Field **7.1. Medicine**, Doctoral Programme “**Anatomy, Histology and Cytology**”.

The procedure for the initiation and conduct of the dissertation defence has been organized in accordance with the requirements of the **Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria Act**, the Regulations for its implementation, and the internal regulations of Medical University – Pleven. The submitted set of documents is complete and complies with the regulatory requirements for admission to a public defence. I hereby declare that I have no joint scientific publications with the doctoral candidate and that there are no circumstances giving rise to a conflict of interest in relation to the present procedure.

Biographical information about the doctoral candidate

Tihomir Rumenov Rashev was born on 8 June 1979 in Pleven, Bulgaria. He completed his secondary education at Stoyan Zaimov Secondary School in Pleven. His academic education began at the Faculty of Biology, Sofia University "St. Kliment Ohridski", where he obtained the educational and qualification degree of "Bachelor" in Molecular Biology in 2008 and the educational and qualification degree of "Master" in Molecular Biology in 2011, having completed the Master's programme in Physiology of Animals and Humans. In 2019, he completed specialty training in Anatomy, Histology and Cytology at the Medical University – Pleven.

Tihomir Rumenov Rashev's professional career has been associated with the Medical University – Pleven. From 2013 to 2018, he worked as Head Molecular Biologist at the University Research Laboratory. Since 2018, he has held the position of Assistant at the Division of Anatomy, Histology and Cytology within the Department of Anatomy, Histology, Cytology and Biology. He is involved in the teaching of Cytology, Histology and Embryology to Bulgarian- and English-language medical students and provides training in molecular biology techniques. Alongside his teaching responsibilities, he actively participates in the Department's research activities, focusing on the application of molecular genetic methods in biomedical research.

In 2019, Dr. Rashev was enrolled as a **full-time PhD student** in the doctoral programme **Anatomy, Histology and Cytology** under the supervision of **Assoc. Prof. Stefan Venelinov Trifonov, MD, PhD**. During his doctoral studies, his research has focused on the genetic mechanisms involved in the regulation of energy homeostasis and the development of obesity and metabolic syndrome—a research area of considerable importance for contemporary basic and clinical medicine.

In connection with the present dissertation, the PhD candidate has published scientific papers in **Web of Science-indexed journals** and has participated in research projects and scientific conferences. The submitted documentation demonstrates that the candidate's academic performance indicators exceed the minimum national requirements for the award of the educational and scientific degree **Doctor (PhD)**.

2. Relevance of the Topic

The dissertation focuses on one of the most important challenges facing contemporary medicine. The continuously increasing prevalence of obesity and metabolic syndrome has made these conditions a major public health concern due to their close association with type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, and numerous other chronic disorders. Consequently, elucidating the molecular mechanisms underlying their development remains a priority in biomedical research.

While the contribution of environmental and lifestyle factors to the development of obesity and metabolic syndrome is well established, contemporary molecular genetic research has convincingly demonstrated the important role of genetic determinants in the regulation of energy homeostasis and individual susceptibility to these disorders.

The research topic is both timely and scientifically relevant, reflecting current advances in molecular genetics and metabolic medicine. In my opinion, the study makes a valuable contribution to the understanding of the role of orexigenic and anorexigenic genes in the pathogenesis of obesity and metabolic syndrome and provides findings that may be of relevance for future research in this field.

3. Knowledge of the Problem

The PhD candidate demonstrates a thorough understanding of the scientific background related to the genetic regulation of energy homeostasis, the role of adipokines, and the pathophysiology of obesity and metabolic syndrome. The literature review is logically structured and provides a comprehensive overview of current concepts regarding adipose tissue as an endocrine organ, the biology of leptin, the leptin receptor and adiponectin, as well as the central mechanisms involved in the regulation of appetite and energy balance.

The bibliography comprises **298 references**, the majority of which have been published during the last two decades. It includes original research articles, review papers, and seminal publications reflecting the current state of knowledge in molecular genetics, endocrinology, and metabolic diseases. The selected literature is highly relevant to the objectives of the dissertation and provides a solid scientific foundation for the study.

It should be emphasized that the literature review extends beyond a simple summary of published findings. The candidate demonstrates the ability to critically evaluate and synthesize the available scientific evidence. Particular attention is given to the molecular mechanisms of leptin signalling, leptin resistance, and the contribution of genetic polymorphisms to the development of metabolic disorders. Furthermore, the author successfully relates the existing evidence to the objectives and research questions addressed in the dissertation.

Overall, the literature review provides an appropriate theoretical framework for the formulation of the study objectives and facilitates the interpretation of the experimental findings. It clearly demonstrates the candidate's comprehensive knowledge of the research field and his ability to critically analyse and interpret contemporary scientific evidence.

4. Research Methodology

The methodology employed in the dissertation is well aligned with the stated aims and objectives of the study. To address the research questions, the candidate adopted a comprehensive approach integrating clinical, anthropometric, laboratory, molecular genetic, and statistical methods. The combination of these complementary approaches enables a thorough evaluation of the relationship between the investigated genetic polymorphisms and the development of obesity and metabolic syndrome.

The study was conducted on well-characterized participant groups and included the assessment of clinical, anthropometric, and biochemical parameters, together with the analysis of

polymorphisms in the **ADIPOQ**, **LEPR**, and **LEP** genes. The laboratory and molecular genetic methodologies are described in sufficient detail to ensure the reproducibility of the study.

The statistical analysis is appropriate for the study design and allows for a reliable interpretation of the results. The selection of the investigated variables and the statistical methods applied is well justified and consistent with the objectives of the dissertation.

In my opinion, the methodological approach is contemporary, scientifically sound, and fully appropriate for addressing the research objectives. The methods employed ensure the reliability of the findings and provide a solid basis for the conclusions drawn.

5. Characteristics and Evaluation of the Dissertation and Its Contributions

The dissertation comprises **159 pages** and is well structured in accordance with the requirements for a doctoral dissertation. The manuscript is logically organized, with the individual sections forming a coherent and well-balanced presentation that leads naturally from the literature review to the presentation, analysis, and discussion of the original research findings. The text is supported by an appropriate number of tables and figures, which facilitate the presentation and interpretation of the results.

The aim and objectives of the study are clearly defined and have been successfully achieved through the experimental work. The results are presented in a systematic manner and analysed using appropriate approaches. The discussion demonstrates the candidate's thorough understanding of the relevant literature and his ability to critically interpret his own findings. Furthermore, the results are carefully compared with previously published studies, and the conclusions are well supported by the available evidence.

The scientific contributions of the dissertation are clearly identified and arise directly from the conducted research. I concur with the author's assessment that they possess both theoretical and practical significance. Of particular interest are the findings concerning the association between polymorphisms in the **ADIPOQ**, **LEPR**, and **LEP** genes and the risk of developing obesity and metabolic syndrome. These findings contribute to a better understanding of the role of genetic factors in the regulation of energy homeostasis and provide a valuable basis for future investigations in this field.

I accept the scientific contributions presented by the author. They are the result of independently conducted research and are fully supported by the presented results and conclusions. In my opinion, the dissertation represents a completed and well-executed scientific study that fulfils the requirements for the award of the educational and scientific degree **Doctor (PhD)**.

6. Evaluation of the Publications and the Doctoral Candidate's Contribution

The results of the dissertation have been published in **three scientific papers** in journals indexed in the **Web of Science Core Collection**, with the PhD candidate serving as the **first author** in two of them. These publications adequately reflect the principal findings of the dissertation and are of sufficient scientific quality and scope to meet the requirements for the award of the educational

and scientific degree **Doctor (PhD)**. In addition, the candidate has presented the results of his research at **three scientific conferences** and has participated in **four research projects**, demonstrating sustained and active involvement in scientific research.

The submitted documentation confirms that the candidate fulfils the **minimum national requirements** established by the **Academic Staff Development Act of the Republic of Bulgaria** and its Implementing Regulations for the award of the educational and scientific degree **Doctor (PhD)**.

Based on the submitted materials, it is evident that the candidate has made a substantial contribution to all stages of the research process, including the planning and execution of the study, as well as the processing, analysis, and interpretation of the obtained results. This provides sufficient grounds for concluding that his personal contribution to the dissertation is significant and unequivocal.

7. Dissertation Abstract

The dissertation abstract has been prepared in accordance with the established requirements for the award of the educational and scientific degree **Doctor (PhD)**. It provides a concise and well-structured presentation of the relevance of the research topic, the aim and objectives of the study, the materials and methods employed, the principal findings, the conclusions, and the scientific contributions.

The abstract accurately reflects the content of the dissertation and presents an objective summary of the most significant aspects of the research.

CONCLUSION

The dissertation submitted by **Tihomir Rumenov Rashev**, entitled *"Alterations in Orexigenic and Anorexigenic Genes Regulating Energy Homeostasis and Their Role in the Development of Obesity and Metabolic Syndrome"* represents an independently conducted scientific **study** addressing a highly relevant and significant biomedical problem. The dissertation is distinguished by clearly defined research objectives, a well-designed methodological approach, rigorous experimental work, and a well-reasoned presentation of the results. The scientific contributions arise logically from the conducted research and possess both theoretical and practical significance.

The candidate demonstrates a thorough knowledge of the research field, the ability to independently design and conduct scientific investigations, and strong skills in the critical analysis and objective interpretation of research findings. The scientific publications arising from the dissertation, together with the performance indicators exceeding the minimum national requirements, attest to the candidate's active research activity and substantial personal contribution to the dissertation.

Based on the above, I consider that the dissertation fulfils the requirements of the Academic Staff Development Act of the Republic of Bulgaria, its Implementing Regulations, and the Regulations for the Academic Staff Development of the Medical University – Pleven for the award of the educational and scientific degree Doctor (PhD). Therefore, I give my positive evaluation and recommend that the esteemed Scientific Jury award Tihomir Rumenov Rashev the educational and scientific degree Doctor (PhD) in Professional Field 7.1. Medicine, Doctoral Programme "*Anatomy, Histology and Cytology*".

На основание чл.59 от ЗЗЛД

01.08.2026

Prepared by:

Assoc. Prof. Armine Vardani Grigoryan, MD, PhD