

## РЕЦЕНЗИЯ

*от проф. Мария Атанасова Раданова, д.б.,*

*Катедра по биохимия, молекулна медицина и нутригеномика,*

*Факултет по фармация*

*при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна*

*Пощенски адрес: гр. Варна 9000, бул. „Цар Освободител“ 84, ет. 5, к-т 514;*

*Електронен адрес: maria.radanova@mu-varna.bg, телефон: 0886 749948*

**Относно:** Дисертационен труд на тема: **“Анализ ролята на генетични варианти на тромбофилични фактори в патологията на псориазис вулгарис“**, изготвен от ас. Борислав Цветанов Димитров, докторант на самостоятелна подготовка в Катедра „Химия и Биохимия“, Факултет Фармация, при Медицински Университет – Плевен за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки.

Съгласно Заповед на Ректора на Медицински университет – Плевен №3378/26.11.2024 г. съм включена, като външен член в Научно жури по процедурата съгласно ЗРАСРБ и ППЗРАСРБ, чл. 2, ал. (2) и ал. (3) от Правилника за развитие на академичния състав на Медицински университет – Плевен и Решение на Академичния съвет (Протокол №40 от 25.11.2024 г.) за присъждане на ОНС „Доктор“.

### **Процедура**

Ас. Борислав Цветанов Димитров е зачислен като докторант на самостоятелна подготовка в докторска програма „Биохимия“ в Катедра „Химия и Биохимия“, при Медицински университет – Плевен със Заповед № 2448/26.09.2019 г. с ръководител проф. Регина Комса-Пенкова, д.б.н., а в последствие развива дисертационния си труд под ръководството и втори научен ръководител проф. д-р Димитър Константинов Господинов, д.м.н. Докторантът е положил успешно изпит за докторантски минимум по специалността на 12.09.2022 г. На 11.11.2024 на разширен катедрен съвет на Катедра „Химия и Биохимия“ е проведена апробацията на дисертационния труд на докторанта с решение на откриване на процедура за публична защита на дисертацията. На основание Решение на Факултетния съвет на

Факултет Фармация при Медицински университет – Плевен, Протокол №24/19.10.2023 г. ас. Димитров е отчислен с право на защита със Заповед на Ректора № 3175/19.10.2023 г.

Представените документи са в пълен състав на електронен носител и в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и ППЗРАСРБ, както и ПРАС на Медицински университет – Плевен за присъждане на ОНС „Доктор“.

Декларирам, че нямам общи научни разработки с докторанта и потенциален конфликт на интереси.

### ***Кратки биографични данни на докторанта, свързани с професионалното му израстване***

Ас. Борислав Цветанов Димитров има придобити образователно-квалификационни степени "бакалавър" по молекулярна биология и „магистър“ по биофизика от Софийски университет „Св. Климент Охридски" през 2011 г. и 2013 г., съответно. През 2013 г. печели конкурс за асистент по биохимия в Медицински университет – Плевен. Понастоящем води упражнения по биохимия на студенти от специалности: „Медицина“, „Фармация“, „Кинезитерапия“ и „Помощник фармацевт“. Преподава и на английски език на студенти от специалност „Медицина“. Участва в четири научноизследователски проекта по темата на дисертационния си труд.

### ***Актуалност на темата на дисертационния труд***

Дисертационният труд на ас. Димитров е посветен на изследване на асоциацията на подобрени тромбофилични генетични варианти с развитието на псориазис вулгарис и по-специално плакатния псориазис, като най-разпространената клинична форма на заболяването. Авторът отделя и съществено внимание на ролята на по-слабо проучени коморбидности на псориазиса, като ги разглежда във връзка с носителството на изследваните тромбофилични полиморфизми.

Псориазис вулгарис е сложно мултифакторно дерматологично заболяване, повлияващо се от различни генетични и фактори от околната среда, които намират съществена роля, както в отключването, така и в прогресирането му. Съпътстващите псориазиса заболявания, като псориазис артрит, неалкохолна чернодробна стеатоза, и болестта на Крон могат да усложнят клиничната картина и да влошат протичането на заболяването и качеството на живот на пациентите. С изследванията

си ас. Димитров цели от една страна по-доброто разбиране на връзката на заболяването с не толкова класическите коморбидности на псориазиса като диабет, сърдечно-съдови заболявания и метаболитен синдром, а от друга - да предостави данни за потенциални нови биомаркери и по-широк набор от диагностични подходи във връзка със заболяването. Затова оценявам темата на дисертационния му труд като актуална и от значение в научно и клинично отношение.

### **Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Представеният дисертационен труд е структуриран по общоприетата за подобен труд схема и съдържа 137 стандартни страници. Отделните раздели в дисертацията са добре балансирани. Използваните литературни източници са 410 на брой, от които 4 на български език. Библиографията е актуална, като източниците са подбрани съобразно тематиката на дисертационния труд.

Литературният обзор заема 32 страници, структуриран е логично и разглежда в началото етиологията на псориазиса с акцент върху рисковите фактори за развитие на заболяването. В последствие в обзора докторантът отделя съществено внимание на взаимовръзките между рисковите фактори, коморбидностите и тежестта на псориазиса и в последната тематична част на литературния преглед са описани специфични полиморфизми, свързани с риск от провъзпалителни и протромботични състояния, възможна основа за по-висок риск от развитие на съпътстващите заболявания в хода на основната псориазиатичната болест. Литературният обзор завършва със заключение, което насочва към целта на дисертационния труд - *изследване ролята на полиморфизмите: PAI-1 (-675 ID, 4G/5G), PL A1/A2 (rs5918ITGB3), MTHFR C667C>T (rs1801133), FVL (rs 6025) и FII 20210 G>A (rs179996) като рискови фактори за развитие на Psoriasis Vulgaris и съпътстващи заболявания.* Задачите, които си е поставил докторанта за постигане на целта на изследването са пет, конкретно дефинирани и пряко свързани с научната хипотеза.

Използваните материали и методи за анализ са много подробно описани в рамките на 28 страници, което позволява да бъдат точно възпроизведени от други изследователи. Прави впечатление прецизността в представянето на информацията в тази част на дисертацията, което подсказва отношение към качеството на получените резултати от докторанта.

Резултатите са представени на 20 страници от дисертационния труд, като са илюстрирани чрез 15 фигури и 6 таблици. Основните значими от тях са:

- Установена е връзката на -675 ID, 4G/5G полиморфизма в гена на PAI-1 с развитието на псориазисната болест;
- Установена е връзката на генетичните варианти -675 ID, 4G/5G в гена на PAI-1 и 677C>T (rs1801133) в гена на MTHFR с по-високи нива на кръвна захар на гладно. Освен това, носителството на тези полиморфизми, както и на алел А на полиморфизма FII 20210 G>A (rs1799963) в гена за протромбина са свързани с повишен риск от развитие на диабет тип 2;
- Установена е връзката на носителството на алел А2 на полиморфизъм PLA1/A2 (rs5918(C)) в гена за ITGB3 със случаите на триглицеридемия и хиперхолестеролемия, както и с по-ниски нива на HDL при изследваните пациенти;
- Установени са по-чести случаи на дислипидемия при пациенти, носители на полиморфизмите: 675 ID, 4G/5G; rs5918(C) или rs1801133;
- Установена е връзката на 677C>T (rs1801133) полиморфизма в гена на MTHFR с по-висока честота на метаболитен синдром сред пациентите с псориазис.

Получените резултати са обект на дискусия в рамките на 17 страници от дисертацията, където са разгледани във връзка с данните от други изследвани, което показва развит аналитичен подход у докторанта и добро боравене с научната литература по темата на дисертационния труд.

Изводите на дисертационния труд са конкретни, добре формулирани, произтичат логично от постигнатите резултати и обобщават най-същественото от проведените анализи. Оценено е поотделно значението на носителството на всеки от изследваните полиморфизми за риска от развитието на заболяването и проявата на съпътстващи заболявания.

### ***Приноси на дисертацията***

Дефинирани са два *оригинални научни приноса* на работата, два *научно-теоретични приноса* и общо пет *научно-практически и потвърдителни приноси*. Като препоръка по отношение на тази част дисертационния труд бих предложила приносите с потвърдителен характер да се коментират като част от дискусията на резултатите без да акцентира върху тях в настоящия раздел.

### ***Публикации по темата на дисертацията***

Представените публикации във връзка с дисертацията са четири, като и в четирите ас. Димитров е първи, водещ автор, което е показател за личния принос на докторанта в изследванията, в анализирането на получените резултати и в изготвянето на ръкописите на научните публикации. Три от статиите са приети в списания, реферирани в Web of Science, което е атестат за значимостта на получените резултати. С участието си като съавтор в тези три публикации ас. Димитров покрива минималните национални изисквания за ОНС „Доктор“ в Научна област 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки. В група показатели Г при минимален общ брой 30 точки от показатели 5 до 9 ас. Димитров набира 39 точки.

Резултатите от дисертационния труд са представени и на пет научни форума, един от които в чужбина.

### ***Автореферат***

Автореферат към дисертацията е в обем от 49 страници, изготвен е съгласно изискванията и точно отразява представените основни резултати и съдържанието на дисертационния труд.

### ***Заклучение***

Дисертационният труд показва, че докторантът Борислав Димитров притежава научни познания и практически умения за оценка на значимостта на една научна идея, за реализиране на научни експерименти, за анализ и критична дискусия на получени резултати, за презентирането и популяризирането им. Дисертацията съдържа оригинални научни резултати, като в своята същност отговаря на изискванията за придобиване на ОНС „Доктор“, формулирани от ЗРАСРБ и Правилника за прилагането му в Медицински университет - Плевен.

Предвид гореизложеното убедено давам своята положителна оценка за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ на ас. Борислав Цветанов Димитров в докторска програма „Биохимия“, в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки.

Дата:  
30.01.2025 г.

Подпис: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**  
(проф. М. Раданова, д.б.)

## REVIEW

by **Prof. Maria Atanasova Radanova, PhD**,  
*Department of Biochemistry, Molecular Medicine and Nutrigenomics,*  
*Faculty of Pharmacy,*  
*Medical University "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov" – Varna,*  
*Address: Varna 9000, 84b Tsar Osvoboditel str., fl. 5, room 514*  
*e-mail: maria.radanova@mu-varna.bg, Tel.: 0886 749948*

**Regarding:** Dissertation titled: “**Analysis of the role of genetic variants of thrombophilic factors in the pathology of psoriasis vulgaris**” prepared by Assist. Prof. Borislav Tsvetanov Dimitrov, doctoral student of independent training in Department “Chemistry and Biochemistry”, Faculty of Pharmacy, Medical University - Pleven for the award of the educational and scientific degree „Doctor“ in the field of higher education 4. Natural sciences, Mathematics and Informatics, professional direction: 4.3. Biological Sciences.

According to the Order of the Rector of Medical University - Pleven No. №3378/11/26/2024, I have been included as a member of the Scientific Jury under the procedure according to the Academic Staff Development Act in the Republic of Bulgaria, the Regulations on the Implementation of the Law and Decision of the Academic Council (Protocol No. 40 of 11/25/2024) for awarding the educational and scientific degree „Doctor”.

### ***Procedure***

Assist. Prof. Borislav Tsvetanov Dimitrov was enrolled as a doctoral student of independent training in the Doctoral program "Biochemistry" in Department "Chemistry and Biochemistry" at the Medical University - Pleven, under Order No. 2448/26.09.2019 with scientific supervisor Prof. Regina Komsa-Penkova, and subsequently developed his dissertation work under the supervision of second scientific supervisor Prof, Dimitar Kostadinov Gospodinov, MD. The doctoral student successfully passed a doctoral minimum exam in the speciality on 09/12/2022. On 11/11/2024, the extended faculty council of the Department "Chemistry and Biochemistry" approved the doctoral student's Dissertation with a decision to open a procedure for public defense of the Dissertation. According to the Decision of the Faculty Council of the Faculty of Pharmacy at the Medical University - Pleven, Protocol No. 24/10/19/2023 Assist. Prof. Dimitrov was granted the right to dissertation defense by Rector Order No. 3175/10/19/2023. The submitted in electronic format documents are full and follow the requirements of the

Academic Development Act in the Republic of Bulgaria and the Regulations on the Implementation of the Law and the Rules of the Medical University - Varna for awarding of educational and scientific degree "Doctor" I declare that I have no joint scientific developments with the doctoral student and no potential conflicts of interest.

***Brief biographical data of the doctoral student related to his professional growth***

Assist. Prof. Borislav Tsvetanov Dimitrov has acquired educational and qualification degrees "Bachelor" in Molecular Biology and "Master" in Biophysics from Sofia University "St. Kliment Ohridski" in 2011 and 2013, respectively. In 2013, he won a competition for Assistant Professor of Biochemistry at Medical University - Pleven. He currently leads biochemistry classes for students from the following majors: "Medicine", "Pharmacy", "Kinesitherapy" and "Pharmacist Assistant". He also teaches in English to students from the "Medicine". He participated in four research projects on his dissertation topic.

***Relevance of the topic of the dissertation***

Assist. Prof. Dimitrov's dissertation is dedicated to studying the association of selected thrombophilic genetic variants with the development of psoriasis vulgaris and, in particular, plaque psoriasis, the most common clinical form of the disease. The author also pays significant attention to the role of the less studied comorbidities of psoriasis, examining them in relation to the carriership of the studied thrombophilic polymorphisms.

Psoriasis vulgaris is a complex multifactorial dermatological disease, influenced by various genetic and environmental factors, which play a significant role in both its onset and progression. Diseases accompanying psoriasis, such as psoriatic arthritis, non-alcoholic fatty liver disease, and Crohn's disease, can complicate the clinical picture and worsen the course of the disease and the quality of life of patients. In his research, Assist. Prof. Dimitrov aims, on the one hand, to better understand the relationship of the disease with less classic psoriasis comorbidities such as diabetes, cardiovascular disease, and metabolic syndrome, and on the other hand, to provide data on potential new biomarkers and a broader range of diagnostic approaches about the disease. Therefore, I assess the topic of his dissertation work as relevant, and of scientific and clinical importance.

***Characteristics and evaluation of the dissertation work***

The presented dissertation is structured according to the generally accepted scheme for such work and contains 137 standard pages. The individual sections in this dissertation are well balanced. A total of 410 literary sources are used, of which four were in

Bulgarian. The bibliography is up-to-date, and the sources are selected according to the topic of the dissertation.

The literature review covers 32 pages, is structured logically, and initially examines the etiology of psoriasis with an emphasis on the risk factors for the development of the disease. Subsequently, in the literature review, doctoral student paid significant attention to the interrelationships between risk factors, comorbidities, and the severity of psoriasis. The last thematic part of the literature review describes specific polymorphisms associated with the risk of proinflammatory and prothrombotic conditions, a possible basis for a higher risk of developing concomitant diseases in the course of the main psoriatic disease. The literature review concludes that points to the goal of the dissertation: *studying the role of polymorphisms PAI-1 (-675 ID, 4G/5G), PL A1/A2 (rs5918ITGB3), MTHFR C667C>T (rs1801133), FVL (rs6025), and FII 20210 G>A (rs179996) as risk factors for the development of Psoriasis Vulgaris and concomitant diseases*. There are five tasks of the dissertation that the doctoral student has set himself to achieve the goal of the study. They are specifically defined and directly related to the scientific hypothesis. The materials and methods of analysis used are described in detail in 28 pages, which allows them to be accurately reproduced by other researchers. The precision of the presentation of information in this part of the dissertation is impressive, which suggests an attitude towards the quality of the results obtained by the doctoral student.

The results are presented on 20 pages of the dissertation, illustrated by 15 figures and 6 tables. The main significant results are the following:

- The association between the -675 ID, 4G/5G polymorphism in the PAI-1 gene and the development of psoriatic disease has been established.
- The association between the genetic variants -675 ID, 4G/5G in the PAI-1 gene and 677C>T (rs1801133) in the MTHFR gene and higher fasting blood sugar levels has been established. In addition, the carriage of these polymorphisms, as well as the A allele of the FII 20210 G>A polymorphism (rs1799963) in the prothrombin gene, are associated with an increased risk of developing type 2 diabetes.
- The association of the carrier of the A2 allele of the PLA1/A2 polymorphism (rs5918(C)) in the ITGB3 gene with triglyceridemia and hypercholesterolemia, as well as with lower HDL levels in the studied patients have been established.
- More frequent cases of dyslipidemia in patients carrying the polymorphisms: 675 ID, 4G/5G, rs5918(C), or rs1801133 have been established.



- The association of the 677C>T (rs1801133) polymorphism in the MTHFR gene with a higher frequency of metabolic syndrome among patients with psoriasis have been established.

The results obtained are the subject of discussion within 17 pages of the dissertation, where they are examined in connection with the data from other studies, which shows a developed analytical approach of the doctoral student and good handling of the scientific literature on the topic of the dissertation.

The conclusions of the dissertation are specific, well-formulated, and logically derived from the achieved results, and summarize the most important of the analyses conducted. The significance of the carriership of each of the studied polymorphisms for the risk of developing the disease and the manifestation of concomitant diseases was assessed separately.

### ***Contributions of the dissertation***

Scientific contributions are grouped into three groups: *Original scientific contributions*, *scientific-theoretical contributions* and *scientific-practical and confirmatory contributions*. In the first and second groups, two contributions are defined. In the third group, the contributions are five. As a recommendation regarding this part of the dissertation, I would suggest that the contributions of a confirmatory nature be commented on as part of the discussion of the results without emphasizing them in this section.

### ***Publications on the topic of the dissertation***

Four publications are presented in connection with the dissertation, and Assist. Prof. Dimitrov is the first, leading author in them, which is an indicator of the personal contribution of the doctoral student in the research, the analysis of the obtained results and the preparation of the manuscripts of the scientific publications. Three articles were accepted in journals referenced in the Web of Science, which is a certificate of the significance of the obtained results. With his participation as a co-author in these three publications, Assist. Prof. Dimitrov meets the minimum national requirements for the educational and scientific degree „Doctor“ in the field of higher education 4. Natural sciences, Mathematics and Informatics, professional direction: 4.3. Biological Sciences. In the group of indicators  $\Gamma$ , with a minimum of total 30 points from indicators 5 to 9, Assist. Prof. Dimitrov scored 39 points.

The results of this dissertation were also presented at five scientific forums, one of which was abroad.

### ***Abstract***

The abstract for the dissertation is 49 pages long, prepared according to the requirements, and accurately reflects the main results and the content of the dissertation.

### ***Conclusion***

This dissertation shows that the doctoral student Borislav Dimitrov possesses scientific knowledge and practical skills for assessing the significance of a scientific idea, implementing scientific experiments, analyzing and critically discussing the obtained results, and presenting and popularizing them. The dissertation contains original scientific results, and in its essence meets the requirements for acquiring the educational and scientific degree „Doctor“ as outlined by the Academic Staff Development Act in the Republic of Bulgaria and the Rules of the Medical University - Pleven.

Given the above, I confidently give my positive assessment for awarding the educational and scientific degree "Doctor" to Assist. Prof. Borislav Tsvetanov Dimitrov in the doctoral program "Biochemistry", in the field of higher education 4. Natural Sciences, Mathematics and Informatics, professional direction 4.3. Biological Sciences.

Date:  
01/30/2025

Signature:

**На основание чл. 59 от ЗЗЛД**  
(Prof. Maria Radanova, PhD)