



РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд
на Борислав Цветанов Димитров,
докторант в Медицински Университет-Плевен,
Факултет Фармация, Катедра „Химия и Биохимия“

на тема:

“Анализ ролята на генетични варианти на тромбофилични фактори в патологията на псориазис вулгарис“,

представен за присъждане на научна степен “ДОКТОР”
по научна специалност „Биохимия”,
в област на висшето образование 4. „Природни науки, математика, и информатика”,
професионално направление 4.3. Биологически науки

изготвена от проф. Татяна Иванова Влайкова, дб
Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински факултет,
Тракийски Университет, Стара Загора,
тел: 0888 002438, e-mail: tatyana.vlaykova@trakia-uni.bg

1. БИОГРАФИЧНИ ДАННИ ЗА КАНДИДАТА

Борислав Цветанов Димитров получава ОКС „бакалавър“ по Молекулярна биология през 2011, а през 2013 година получава ОКС „магистър“ по Молекулярна Биология-Биофизика в Биологически факултет в Софийски Университет Св. “Климент Охридски”, София, България. От 2013 той е асистент по биохимия в Катедра „Химия и Биохимия“, ФФ, МУ-Плевен, а от 2023 досега е преподавател по биохимия в същата катедра на МУ-Плевен.

От 2019, Борислав Димитров е зачислен за докторант на самостоятелна подготовка по докторска програма „Биохимия“ с научен ръководител Проф. Регина Комса-Пенкова.

Владее на добро ниво английски, което му дава възможност да провежда упражнения по биохимия на студенти, обучавани на английски език. Борислав димитров е участва в работните колективи на 4 научноизследователски проекти по темата на дисертацията, финансирани от МУ-Плевен. В своята справка, Борислав Димитров представя списък от 4 публикации (3 в списания реферирани в WoS, 2 от тях с ИФ) и от 5 научни съобщения на научни форуми (2 на международни форуми в чужбина), свързани с темата на дисертационния труд.

2. АНАЛИЗ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

2.1. Актуалност на темата на дисертационния труд

Псориазис вулгарис е комплексно, хронично, многофакторно, полигенно, имуномедирано заболяване с тежка възпалителна компонента, имащо и редица коморбидности, включително затлъстяване, захарен диабет, хиперлипидемия, инсулинова резистентност и метаболитен синдром (МС). Тези кардиометаболитни фактори значително

повишават риска от сърдечно-съдови заболявания като артериални и венозни тромбози, които са основна причина за преждевременна смъртност при пациенти с псориазис.

По-пълното изясняване на механизмите и факторите, включително генните варианти, които са в основата на връзката между псориазис и сърдечно съдовите и метаболитни коморбидностите, биха дали възможност за по-точното определяне на индивидуалния риск на пациентите с псориазис за развитие на сериозни сърдечно-съдови заболявания, което би дало възможност за адекватна профилактика и навременна терапия за предотвратяването им.

Ето защо, представеният дисертационен труд на ас. Борислав Димитров е актуален и резултатите от него биха имали научно-теоретично и научно-приложно значение за клиничната практика.

2.2. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд е написан на 137 стандартни страници и включва Литературен обзор с въведение от 35 страници, Цели и задачи – 2 стр, Материали и методи – 28 стр, Резултати – 20 стр, Дискусия – 17 стр, Заключение и изводи – 3 стр, Приноси – 1 стр, Приложения – 4 стр., Публикации – 1 стр, Използвана литература – 18 стр. Използвани са общо 410 литературни източници, от които 4 на български език, а всички останали на английски и напълно съответни на представените данни в литературния обзор, материали и методи и дискусията.

2.3. Познаване на проблем

Литературният обзор е структуриран логично и последователно. Аналитично и с добър научен стил е представен голям обем от информация относно епидемиологията, рисковите фактори предразполагащи към псориазис вулгарис, основните коморбидности, както и налични данни за връзката псориазис, кръвосъсирване и тромбофилия. Значителна част от литературния обзор е отделена на структурата и ролята на тромбофилични протеини и на функционални полиморфизми в техните гени. Основно и задълбочено са разгледани Инхибитор 1 на плазминогеновия активатор (PAI-1), ензимът Метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR), Гликопротеин IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), Фактор V (FV) и Протромбин - фактор II (FII) от каскадата на кръвосъсирване. Възловите елементи от информацията, включена в литературния обзор е много добре и ясно визуализирана с 13 фигури, адаптирани от литературни източници.

Литературният обзор завършва с кратко заключение, което е основа за извеждането на целта на дисертационния труд. Целта е ясна и конкретна: *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.* За изпълнение на тази цел, са определени 5 задачи, всяка една от които се отнася за отделен полиморфизъм в избраните 5 гени, кодиращи тромбофилични фактор. В този краен вариант на

дисертационния труд задачите са написани конкретно и изчерпателно, без излишни подробности.

2.4. Материали и методи

Проведеното в дисертационния труд изследване е клинично-лабораторно напречно (cross-sectional) от типа случай-контрола и включва достатъчно голяма група пациенти с псориазис вулгарис (n=109) и 181 контролни индивиди. Селектирането на подходящите за изследване пациенти с плакатна форма на псориазис е осъществено от лекуващите лекари в клиниката по кожни и венерически болести УМБАЛ “Д-р Георги Странски” Плевен, България. Подборът е направен на базата на анамнеза и специално разработени анкетни карти. В изготвянето на анкетните карти са взели участие специалисти в областта на дерматологията, биохимията и медицинската генетика, като са използвани най-новите публикувани данни по проблема. Събрани са и са използвани в анализите голям брой клинични, антропометрични и биохимични показатели.

Използваните лабораторни методи са стандартни молекулярно-биологични и имунологични (ELISA), които са **напълно подходящи** за решаване на поставените задачи. В допълнение е използван **иновативен и много ефективен метод (Strip assay)**, ключващ мултиплексен PCR за определяне носителството на генотипи по 13 полиморфизма в гени свързани, включително и с развитието на тромбози. Описанието на методите е демонстрирано и с допълнителни 6 фигури (вкл. снимки на агарозни гел електрофорези) и 22 таблици.

Разделът „Материали и методи“ в частта на лабораторните методи е описан изключително подробно с детайлна протоколна точност, което не е необходимо в дисертационен труд, но **би могло да бъде мноно полезно като лабораторно помагало** за студенти, докторанти или специалисти, работещи по тези въпроси. Този обстоен начин на представяне на използваните методи **доказва личния принос** на докторанта в провеждането на анализите.

Смятам, че частта, описваща използваните статистически методи е твърде семпла и лаконична. В допълнение, тъй като има съществена разлика във възрастта и половото разпределение между контролите и пациентите, смятам, че провеждането на многофакторен логистичен анализ, който да отрази допълнителни (confounding) фактори би допринесло за по-голяма значимост на получените резултати.

2.5. Резултати и дискусия

Логично най-обемна е частта, включващи резултатите от проведените лабораторни анализи и статистическа обработка и дискусията им (бщо 37 стр.). В окончателния вариант на дисертационния труд антропометричните и клинични данни на пациентите и контролите и получените резултати са представени чрез 15 фигури и 6 таблици.

Последователно са описани резултатите за всеки един от анализирания полиморфизми: *PAI-1* (-675 ID или 4G/5G, в гена на *PAI-1*), *PL A1/A2* (*rs5918/ITGB3* в гена

на тромбоцитния интегрин 3B), *MTHFR* 667C>T (*rs1801133* в гена на *MTHFR*), *FVL* (*rs 6025* в гена на *FV*) и полиморфизъм *FII 20210 G>A* (*rs179996*, в гена на *FII*).

Тези резултати включват резултатите от асоциативните изследвания, даващи потенциалната роля на генотипите и алелите като рискови/протективни фактори за развитието на псориазиса, последвани от статистическите анализи на взаимовръзките между носителството на съответните генотипи с клиничните и лабораторни данни на пациенти с псориазис. От последните резултати докторантът извежда изводите за ролята на генетичните варианти на тромбофиличните фактори за клиничната изява, тежест и прогресия и коморбидностите на заболяването.

Най-значими с приносен характер са резултатите, при които е установена връзка на -675 ID, 4G/5G полиморфизма в гена на PAI-1, и по-специално **носителството на 4G/4G генотипа** с развитието на псориазис и с наличието на инсулинова резистентност и диабет тип 2 при пациенти с псориазис. Така този хомозиготен генотип по вариантния 4G алел (4G/4G) може да бъде предложено като потенциален рисков фактор за развитието на заболяването псориазис, за развитието на инсулинова резистентност, диабет тип 2 и дислипидемия при пациенти с псориазис.

Други резултати с приносен характер са установените при пациенти с псориазис взаимовръзки между носителството на хомозиготния генотип по вариантния T алел на *MTHFR* 677C>T SNP с нарушена глюкозна хомеостаза, дислипидемия, затлъстяване, диабет тип 2, и метаболитен синдром, без да има асоциация с развитието на самото заболяване.

Генотипното разпределение по отношение на дригите три изследвани полиморфизми също не се различава между контролната група и тази на пациентите с псориазис, което дава основание да се направи заключението, че те също не допринасят за риска от развитието на болестта, но носителството на вариантните им алели са свързани с конкретни коморбидности и променени в биохимичните показатели: 1) Носителството при пациенти с псориазис на генотипи с вариантния C алел (CC+CT) на *rs5918(C)* в гена на *ITGB3* се свързва с дислипидемии (триглицеридемия, хиперхолестеролемия и ниските стойности на HDL), които са фактори допринасящи за развитието на сърдечно-съдови заболявания и метаболитен синдром; 2) Пациентите с псориазис с хетерозиготен генотип по отношение на *FVL 1691(G>A)* (*rs6025*) SNP по-често са с хиперхолестеролемия спрямо тези хомозиготни с по-често срещания генотип и имат сигнификантно по-високи нивата на CRP в сравнение с пациентите неносители на тромбофилични генетични варианти, което показва по-значимо провъзпалително състояние на тези пациенти. 3) Пациентите носители на мутантния алел *FII 20210A* на полиморфизма *FII 20210 G>A* (носители на хетерозиготния GA) спрямо неносителите на мутантни варианти на всички изследвани тромбофилични мутации (*FII 20210 G>A* (*rs1799963*), *SND -675 ID*, *4G/5G* в гена на PAI-1, *677C>T* вариант в гена на *MTHFR*,

PLA1/A2 в гена на тромбоцитен гликопротеин IIb/IIIa (*rs5918/TGB3*) и *FVL* (*rs6025*)), статистически значимо по-често са с диабет тип 2 и с високи нива на CRP.

2.6. Изводи и приноси

Изводите са разписани кратко и ясно, следват реда на изследванията проведени за различните полиморфизми и отговарят на получените резултати. Приносите са разделени на Оригинални научни, Научно-теоретични приноси и Научно-практически и потвърдителни приноси, но не става ясно кои от Научно-теоретичните и Научно-практическите са оригинални и кои потвърдителни.

3. ПУБЛИКАЦИОННА АКТИВНОСТ СВЪРЗАНА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Както бе споменато по-горе списъкът на публикациите на Борислав Димитров, свързани с дисертационния труд включва 4 публикации (3 в списания реферирани в WoS, 2 от тях с ИФ) и една в Българско списание, реферирани в НАЦИД и във вторични международни бази данни. Освен това е представен списък и на 5 научни съобщения изнасяни на научни форуми (2 на международни форуми в чужбина). Във всички публикации Борислав Димитров е първи автор, както на 4 от петте научни съобщения, което доказва неговия личен принос.

4. АВТОРЕФЕРАТ

Запозната съм с автореферата и намирам, че той отразява напълно и адекватно съдържанието и резултатите на дисертацията.

5. КРИТИЧНИ БЕЛЕЖКИ

Безспорно дисертационният труд на Борислав Димитров има значителни достойнства, но въпреки това смятам, че трябва да отбележа някои несъществени забележки. В окончателния вариант на дисертационния труд не намирам допълнителните таблици, от статистическите анализи, отбелязани в текста, което затруднява проследяването на резултатите само от фигурите. Фигурите съдържат твърде много колони, което също затруднява проследяването на резултатите. Тези забележки не умаловажават стойността на получените резултати и се отнасят само за визуализацията на резултатите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Считам, че настоящият дисертационен труд доказва, че Борислав Димитров е добре теоретично подготвен и е изградил практически умения, които биха му дали възможност самостоятелно да планира и разработва научни изследвания и проекти, което е и целта на ОНС «доктор» като степен на обучение.

Дисертацията е актуална с интердисциплинарна тематика, а резултатите са постигнати с подходящи методи и водят до оригинални изводи или потвърждават конкретни научни твърдения за ролята на тромбофилични генетични фактори при развитието на псориазис и коморбидности като диабет тип 2, метаболитен синдром и промени, съпътстващи и имащи роля при развитието на сърдечно-съдови заболявания.

Имайки предвид всичко това, както и наукометричните показатели на Борислав Димитров, които отговарят на изискванията за съответната научна степен, формулирани от ЗРАСРБ, **убедено давам положителна оценка** и предлагам на почитаемото научно жури да присъди на Борислав Цветанов Димитров ОНС „Доктор“ по Научна специалност „Биохимия“, Професионално направление 4.3. „Биологически науки“, Област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика.

29.01.2025

Рецензент **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

/проф. Татяна Влайкова, дб/

REVIEW

of the PhD thesis
of Borislav Tsvetanov Dimitrov,
PhD student at the Medical University-Pleven,
Faculty of Pharmacy, Department of Chemistry and Biochemistry

with a title:

"Analysis of the role of genetic variants of thrombophilic factors in the pathology of psoriasis vulgaris"

presented for obtaining PhD
Field of higher education 4. Natural Sciences, Mathematics and Informatics,
Professional field 4.3. Biological Sciences
Scientific specialty "Biochemistry"

prepared by Prof. Tatyana Ivanova Vlaykova, PhD
Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty,
Trakia University - Stara Zagora,
Tel: 0888 002438, e-mail: tatyana.vlaykova@mu-plovdiv.bg

1. BIOGRAPHICAL DATA ABOUT THE CANDIDATE

Borislav Tsvetanov Dimitrov received his Bachelor's degree in Molecular Biology in 2011, and his Master's degree in Molecular Biology-Biophysics in 2013 at the Faculty of Biology at Sofia University "St. Kliment Ohridski", Sofia, Bulgaria. Since 2013, he has been an assistant professor of Biochemistry at the Department of Chemistry and Biochemistry, Medical University-Pleven.

In 2019, Borislav Dimoatrov was enrolled as a PhD student in independent preparing program in "Biochemistry" with scientific supervisor Prof. Regina Komsa-Penkova.

He has a good level of English language, which allows him to conduct biochemistry exercises for students taught in English program. Borislav Dimitrov has participated in the working groups of 4 research projects concerning the topic of his PhD thesis, funded by MU-Pleven. In his reference, Borislav Dimitrov presents a list of 4 publications (3 in journals referenced in WoS, 2 of them with IF) and 5 research reports at scientific forums (2 at international forums abroad), related to the topic of the dissertation.

2. ANALYSIS OF THE PHD THESIS

2.1. Relevance of scientific work:

Psoriasis vulgaris is a complex, chronic, multifactorial, polygenic, immune-mediated disease with a severe inflammatory component, and a number of comorbidities, including obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, insulin resistance, and metabolic syndrome (MS). These cardiometabolic factors significantly increase the risk of cardiovascular diseases such as arterial and venous thrombosis, which are the main cause of premature mortality in patients with psoriasis.

A more complete understanding of the mechanisms and factors, including gene variants, that underlie the association between psoriasis and cardiovascular and metabolic comorbidities would allow for a more accurate determination of the individual risk of psoriasis patients for developing serious cardiovascular diseases, which would allow for adequate prophylaxis and timely therapy to prevent them.

Therefore, the presented PhD thesis work of Assistant Professor Borislav Dimitrov is relevant and its results would have scientific-theoretical and scientific-applied significance for clinical practice.

2.2. Description of the PhD thesis:

The presented dissertation is written on 137 pages and includes a Literature Review with an Introduction of 35 pages, Aims and objectives – 2 pages, Materials and methods – 28 pages, Results – 20 pages, Discussion – 17 pages, Conclusions – 3 pages, Contributions – 1 page, Appendices – 4 pages, List of publications – 1 page, References – 18 pages. A total of 410 literary sources were cited, of which 4 in Bulgarian language, and all the rest in English language and are fully consistent with the data presented in the literature review, materials and methods and discussion.

2.3. Knowledge of the problem - evaluation of the literature review

The review of the literature is structured logically and consistently. Analytically and in a good scientific style, a large amount of information is presented regarding the epidemiology, risk factors predisposing to psoriasis vulgaris, the main comorbidities, as well as available data on the relationship between psoriasis, blood clotting and thrombophilia. A significant part of the literature review is devoted to the structure and role of thrombophilic proteins and functional polymorphisms in their genes. Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1), the enzyme Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), Glycoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), Factor V (FV) and Prothrombin - Factor II (FII) of the blood coagulation cascade are mainly and thoroughly reviewed. The key elements of the information included in the literature review are very well and clearly visualized with 13 figures adapted from the literature sources.

The literature review ends with a brief conclusion, which is the basis for deriving the aim of the dissertation work. The aim is clear and specific: To study the role of polymorphisms: *PAI-1* (-675 ID, 4G/5G), *PL A1/A2* (*rs5918ITGB3*), *MTHFR C667C>T* (*rs1801133*), *FVL* (*rs 6025*) and *FII 20210 G>A* (*rs179996*) as risk factors for the development of Psoriasis Vulgaris and concomitant diseases. To achieve this aim, 5 tasks have been defined, each of which concerns a separate polymorphism in the 5 selected genes encoding thrombophilic factors. In this final version of the dissertation, the tasks are written specifically and comprehensively, without unnecessary details.

2.4. Materials and methods

The study conducted in the dissertation is a clinical-laboratory cross-sectional case-control study and includes a sufficiently large group of patients with psoriasis vulgaris (n=109) and 181 control individuals. The selection of patients with psoriasis suitable for the study was

carried out by the physicians at the Clinic of Skin and Venereological Diseases, University Hospital "Dr. Georgi Stranski" Pleven, Bulgaria.

The selection was made on the basis of anamnesis and specially developed questionnaires. Specialists in the field of dermatology, biochemistry and medical genetics took part in the preparation of the questionnaires, using the latest published data on the problem. A large number of clinical, anthropometric and biochemical indicators were collected and used in the analyses.

The laboratory methods used are standard molecular biological and immunological (ELISA), which are fully suitable for solving the tasks set. In addition, an innovative and very effective method (Strip assay) was used, including multiplex PCR to determine the carriers of genotypes of 13 polymorphisms in genes associated, including with the development of thrombosis. The description of the methods is also demonstrated with additional 6 figures (including photos of agarose gel electrophoresis) and 22 tables.

The "Materials and Methods" section in the laboratory methods part is described in extreme details with detailed protocol accuracy, which is not necessary in a dissertation, but could be very useful as a laboratory guide for students, PhD students or specialists working on these issues. This comprehensive way of presenting the methods used proves the personal contribution of the PhD student in conducting the analyses.

I think that the part describing the statistical methods used is too simple and laconic. In addition, since there is a significant difference in age and gender distribution between controls and patients, I think that conducting a multivariate logistic analysis to reflect the role of confounding factors would contribute to greater significance of the results obtained.

2.5. Evaluation of results and discussion

Logically, the most abundant is the part including the results of the laboratory analyses and statistical processing and their discussion (total 37 pages). In the final version of the dissertation, the anthropometric and clinical data of the patients and controls and the obtained results are presented through 15 figures and 6 tables.

The results are described sequentially for each of the analyzed polymorphisms: PAI-1 (-675 ID or 4G/5G, in the PAI-1 gene), PL A1/A2 (*rs59181TGB3* in the platelet integrin 3B gene), *MTHFR* 667C>T (*rs1801133* in the *MTHFR* gene), FVL (*rs 6025* in the *FV* gene) and polymorphism *FII* 20210 G>A (*rs179996*, in the *FII* gene).

These results include the results of association studies, providing the potential role of genotypes and alleles as risk/protective factors for the development of psoriasis, followed by statistical analyses of the relationships between the carriage of the respective genotypes with the clinical and laboratory data of patients with psoriasis. From the latter results, the PhD student draws conclusions about the role of genetic variants of thrombophilic factors in the clinical manifestation, severity and progression and comorbidities of the disease.

The most significant and contributing results are the results that established a relationship between the -675 ID, 4G/5G polymorphism in the PAI-1 gene, and in particular the 4G/4G

genotype with the development of psoriasis and with the presence of insulin resistance and type 2 diabetes in patients with psoriasis. Thus, this homozygous genotype for the variant 4G allele (4G/4G) can be proposed as a potential risk factor for the development of psoriasis, for the development of insulin resistance, type 2 diabetes and dyslipidemia in patients with psoriasis.

Other results of a contributing nature are those describing the relationships established in patients with psoriasis between the homozygous genotype for the variant T allele of the *MTHFR* 677C>T SNP with impaired glucose homeostasis, dyslipidemia, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome, without any association with the development of the disease itself.

The genotypic distributions with respect to the other three studied polymorphisms also do not differ between the control group and that of patients with psoriasis, which gives reason to conclude that they also do not contribute to the risk of developing the disease, but the presence of their variant alleles in the genotypes is associated with specific comorbidities and changes in biochemical indicators: 1) The presence in psoriasis patients of genotypes with the variant C allele (CC+CT) of rs5918(C) in the *ITGB3* gene is associated with dyslipidemias (triglyceridemia, hypercholesterolemia, and low HDL values), which are factors contributing to the development of cardiovascular diseases and metabolic syndrome; 2) Psoriasis patients with heterozygous genotype for *the FVL 1691(G>A)* (rs6025) SNP were more likely to have hypercholesterolemia compared to those homozygous for the more common genotype and had significantly higher CRP levels compared to patients not carrying thrombophilic genetic variants, indicating a more significant pro-inflammatory state in these patients. 3) Patients carrying the mutant allele *FII 20210A* of the polymorphism *FII 20210 G>A* (having the heterozygous GA) compared to non-carriers of mutant variants of all studied thrombophilic mutations (*FII 20210 G>A* (rs1799963), *SND -675 ID*, *4G/5G* in the *PAI-1* gene, *677C>T* variant in the *MTHFR* gene, *PLA1/A2* in the platelet glycoprotein IIb/IIIa gene (rs5918ITGB3) and *FVL* (rs6025)), were statistically significantly more likely to have type 2 diabetes and high CRP levels.

2.6. The conclusions and contributions

The conclusions are written briefly and clearly, following the order of the studies conducted for the various polymorphisms and correspond to the results obtained. The contributions are divided into Original scientific, Scientific-theoretical contributions and Scientific-practical and confirmatory contributions, but it is not clear which of the Scientific-theoretical and Scientific-practical contributions are original and which are confirmatory.

3. PUBLICATION ACTIVITY RELATED TO THE DISSERTATION

As mentioned above, the list of publications of Borislav Dimitrov related to the dissertation work includes 4 publications (3 in journals referenced in WoS, 2 of them with IF) and one in a Bulgarian journal, referenced in secondary international databases. In addition, a list of 5 scientific communications delivered at scientific forums (2 at international forums abroad) is presented. In all publications, Borislav Dimitrov is the first author, as in 4 of the five scientific communications, which proves his personal contribution.

4. SUMMARY

I am familiar with the summary and find that it fully and adequately reflects the content and results of the dissertation.

5. CRITICAL NOTES

Undoubtedly, Borislav Dimitrov's dissertation has significant merits, but nevertheless I believe that I should note some minor remarks. In the final version of the dissertation, I do not find the additional tables from the statistical analyses noted in the text, which makes it difficult to follow the results from the figures only. The figures contain too many columns, which also makes it difficult to follow the results. These remarks do not diminish the value of the obtained results and only concern the visualization of the results.

CONCLUSIONS

I believe that the current dissertation proves that Borislav Dimitrov is well theoretically prepared and has developed practical skills that would enable him to independently plan and develop scientific research and projects, which is the purpose of the PhD degree.

The PhD thesis is relevant with an interdisciplinary topic, and the results were achieved with appropriate methods and lead to original conclusions or confirm specific scientific statements about the role of thrombophilic genetic factors in the development of psoriasis and comorbidities such as type 2 diabetes, metabolic syndrome, and changes accompanying and playing a role in the development of cardiovascular diseases.

Имайки предвид всичко това, както и наукометричните показатели на Борислав Димитров, които отговарят на изискванията за съответната научна степен, формулирани от ЗРАСРБ, **убедено давам положителна оценка** и предлагам на почитаемото научно жури да присъди на Борислав Цветанов Димитров ОНС „Доктор“ по Научна специалност „Биохимия“, Професионално направление 4.3. „Биологически науки“, Област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика.

Considering all this, as well as Borislav Dimitrov's scientometric indicators, which meet the requirements for the relevant scientific degree, formulated by the Law of Academic development, I **confidently give a positive assessment** and propose to the esteemed scientific jury to award **Borislav Tsvetanov Dimitrov** the PhD degree in the Scientific Specialty "Biochemistry", Professional Direction 4.3. "Biological Sciences", Field of Higher Education 4. "Natural Sciences, Mathematics and Informatics.

29.01.2025

Reviewer **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

/Prof. Tatyana Vlaykova, PhD/