

СТАНОВИЩЕ

от Проф. Милена Атанасова Атанасова, д.б.

Катедра „Анатомия, хистология, цитология и биология“, МУ - Плевен

Вътрешен член на Научно жури, определено със

заповед 3378 от 26.11.2024 г. на Ректора на МУ-Плевен

Относно: Дисертационен труд на Борислав Цветанов Димитров, докторант на самостоятелна подготовка към Катедра „Химия и биохимия“, Факултет „Фармация“ при МУ- Плевен, на тема: „Анализ на ролята на генетични варианти на тромбофилични фактори в патологията на псориазис вулгарис“, с научни ръководители: Проф. Регина Комса-Пенкова, д.б.н. и проф. д-р Димитър Константинов Господинов, д.м.н., за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ по научната специалност „Биохимия“ в професионално направление 4.3, „Биологически науки“.

Представените от докторанта Б. Димитров документи отговарят на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ- Плевен.

Професионално развитие

Борислав Цветанов Димитров има бакалавърска степен по молекулярна биология (2011 г.) и магистърска степен по Биофизика от СУ "Св. Климент Охридски" (2013 г.) През 2013 г. след конкурс е назначен за асистент в МУ – Плевен, катедра "Химия и Биохимия". През 2019 г. е зачислен за докторант на свободна подготовка. Води упражнения по биохимия на български и английски език за студенти по медицина и на български за студенти по фармация, помощник-фармацевти и кинезитерапевти. Участва в научно-изследователската дейност на сектор "Биохимия" и е член на изследователски екипи в 8 научни проекта, финансирани от МУ – Плевен и 2 проекта, финансирани от европейски грантове. Владее английски на много добро ниво.

Актуалност на дисертационния труд

Псориазисът, хронично възпалително кожно заболяване, се свързва със системно възпалително състояние, което може да предразположи хората към повишен риск от тромбоза. Псориазисът може да увеличи риска от тромбоза поради системното възпаление и да взаимодейства синергично с тромбофиличните полиморфни мутации, засилвайки протромботичния риск. Псориазисът има тясна връзка с други заболявания - метаболитни нарушения, затлъстяване, сърдечносъдови болести, болести на опорнодвигателната система, ендокринната система. Именно за това анализът на честотата на тромбофилични мутации сред пациенти с псориазис плаката и връзката

им с риска от развитие на псориазис и съпътстващите му заболявания е основна цел в дисертационният труд на Борислав Димитров. Псориазисът и тромбофиличните мутации са свързани чрез пътища, включващи възпаление и коагулация, затова са необходими повече изследвания, за да се изясни степента и клиничното значение на тази връзка.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 137 стандартни страници и е онагледен с 38 таблици и 34 фигури. Библиографската справка включва 410 литературни източници на английски език и 4 на български език, по-голяма част от които от последните 10 години.

Литературният обзор е базиран на широкото ползване и познаване на световната литература по проблема. Направен е преглед на заболяването псориазис, патологията, рисковите фактори и факторите на околната среда със значение за заболяването, имуновъзпалителните механизми, болестите и състоянията, съпътстващи псориазиса. Описани са генетичните полиморфизми, които са предмет на изследване в дисертационния труд

В собствените проучвания са посочени целта, задачите, материалите и методите на изследване. Цели се изследване на честотата и значението на полиморфизмите в гените за плазминоген активатор инхибитор 1 (PAI-1), метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR), гликопротеин IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), фактор V Лайден, (FVL) и протромбин (FII), като рискови фактори за развитие на псориазис и съпътстващи заболявания. За нейното постигане са набелязани 5 задачи, а именно генотипиране на пациенти с плакатна форма на псориазис и на контролна група от здрави доброволци по отношение на всеки един от петте гена, изчисляване на статистическата корелация на носителството на полиморфизмите с развитието на псориазис и съпътстващи заболявания на сърдечносъдовата система, метаболитни смущения, диабет тип 2.

Изследвани са пациенти с плакатен псориазис и здрави контроли. Обектите на изследването са подбрани по критерии на включване и изключване. Демографските и клиничните характеристики на пациентите са представени в допълнение към дисертационния труд.

За постигане целите на разработката са приложени най-съвременни методи - полимеразна верижна реакция с най-актуалните му разновидности: мултиплексен PCR, рестрикционен анализ, алел-специфичен PCR.

В Дискусията продължава теоретичното обобщение, започнато в обзора, като се сравняват и анализират получените резултати с тези, описани в световните бази данни. В заключение са формулирани 5 извода за значението на всеки от изследваните полиморфизми. Всеки извод съдържа различен брой подизводи. Най-важното заключение в изводите е, че само мутантния алел на гена за PAI 1 е с по-висока честота сред изследваните пациенти. Останалите мутации корелират с увеличен риск от

развитието на метаболитен синдром, диабет тип 2 и сърдечносъдови болести сред пациентите с псориазис.

Формулирани са 4 оригинални приноса и 5 с потвърдителен характер, които аз напълно приемам. Оригинален принос на дисертационния труд е изследването на петте полиморфизма при пациенти с псориазис вулгарис и връзката им с вероятността за развитие на това заболяване. За първи път в българска популация е проучена връзката между развитието на болестта псориазис, носителството на изследваните полиморфизми и развитието на коморбидните състояния ССЗ, диабет тип 2, хиперлипидемии, затлъстяване и метаболитен синдром

Установено е, че носителството на генотип 4G/4G на полиморфизъм -675 ID, 4G/5G гена на PAI-1 е рисков фактор за развитието на псориазисната болест, за разлика от останалите изследвани полиморфизми.

Научно-практическите, потвърдителни приноси се отнасят за връзката на полиморфизмите с развитие на съпътстващи заболявания при пациенти с псориазис.

Автореферат и публикации, свързани с темата на дисертационния труд

Авторефератът към дисертационния труд отразява правилно структурата му и съдържа най-важните резултати и изводи от проучването. Във връзка с темата на дисертационния труд Б. Димитров представя 4 научни публикации, реферирани и индексирани в световни бази данни, от които 3 са с импакт-фактор. Резултатите от дисертационния труд са представени и на 4 научни форума в България и 1 в чужбина.

Критични бележки

Предложеният ми за становище дисертационен труд се базира на систематична работа по събиране и анализ на данни и познаване и опит при работа с молекулярно биологични методи. Забележките, които ще си позволя, касаят необходимостта от още малко усилия при оформлението на труда в стилистично отношение, представяне на резултатите в по-лесен за възприемане вид, дублиране на съкращения и пр. В Литературният обзор има някои противоречия, неясноти и повторения и част от постигнатите резултати са предварително анонсирани. Част от таблиците с резултати, от изключително значение за илюстрация на статистическите параметри, са изнесени в допълнение, което впоследствие стана част от дисертацията. Работата би била по-лесна за възприемане, ако се използват еднакви наименования и съкращения за един и същ параметър. Всичко това прави работата трудна за възприемане. Това в никакъв случай не намалява научната стойност и принос на този много съдържателен дисертационен труд. В последния вариант на работата дисертантът се съобрази с болшинството от отправените му забележки и препоръки.

Заклучение

В заключение, считам, че дисертационният труд на Борислав Димитров за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ по актуалност, обем на проучването, методология, изводи, конкретни научни и приложни приноси отговаря напълно на критериите на Закона за развитие на академичния състав в Р България и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет - Плевен.

Във връзка с всичко гореизложено давам своята положителна оценка и препоръчвам на членовете на Научното жури да присъдят на Борислав Цветанов Димитров образователната и научна степен „доктор“ по научната специалност „Биохимия“.

24.01.2025 г.

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

Проф. Милена Атанасова, д.б.

REVIEW

By prof. Milena Atanasova Atanasova, PhD

Department of Anatomy, Histology, Cytology, and Biology, MU - Pleven

Internal member of the Scientific Jury,

appointed by Order No. 3378/ 26/11/2024 of the Rector of MU – Pleven

Subject: Dissertation work by Borislav Tsvetanov Dimitrov, an independent doctoral student at the Department of Chemistry and biochemistry, Faculty of Pharmacy at the Medical University of Pleven, on the topic: "Analysis of the role of genetic variants of thrombophilic factors in the pathology of psoriasis vulgaris", with scientific supervisors: Prof. Regina Komsa-Penkova, Dr. of Biochemistry and Prof. Dr. Dimitar Konstantinov Gospodinov, Dr. of Medical Sciences, for the acquisition of the educational and scientific degree "doctor" in the scientific specialty "Biochemistry" in professional field 4.3, "Biological Sciences".

The documents presented by doctoral student B. Dimitrov comply with the Act on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the Regulations on the Conditions and Procedures for Acquiring Scientific Degrees and Holding Academic Positions at MU-Pleven.

Professional development

Borislav Tsvetanov Dimitrov has a bachelor's degree in molecular biology (2011) and a master's degree in Biophysics from Sofia University "St. Kliment Ohridski" (2013). In 2013, after a competition, he was appointed as an assistant professor at the Medical University - Pleven, Department of Chemistry and Biochemistry. In 2019, he was enrolled as a doctoral student in free preparation. He leads biochemistry classes in Bulgarian and English for medical students and in Bulgarian for pharmacy students, assistant pharmacists and physiotherapists. He participates in the research activities of the Biochemistry sector and is a member of research teams in 8 scientific projects funded by the Medical University - Pleven and 2 projects funded by European grants. He speaks English at a very good level.

Relevance of the dissertation

Psoriasis, a chronic inflammatory skin disease, is associated with a systemic inflammatory state that may predispose individuals to an increased risk of thrombosis. Psoriasis may increase the risk of thrombosis due to systemic inflammation and interact synergistically

with thrombophilic polymorphic mutations, enhancing the prothrombotic risk. Psoriasis is closely related to other diseases - metabolic disorders, obesity, cardiovascular diseases, diseases of the musculoskeletal system, endocrine system. That is why the analysis of the frequency of thrombophilic mutations among patients with plaque psoriasis and their relationship with the risk of developing psoriasis, and its comorbidities is a main goal of Borislav Dimitrov's dissertation. Psoriasis and thrombophilic mutations are linked through pathways involving inflammation and coagulation, so more research is needed to clarify the extent and clinical significance of this relationship.

Structure of the dissertation

The dissertation is written on 137 standard pages and is illustrated with 38 tables and 34 figures. The bibliography includes 410 sources in English and 4 in Bulgarian, most of which are from the last 10 years.

The literature review is based on the wide use and knowledge of the world literature on the problem. A review of the disease psoriasis, pathology, risk factors and environmental factors relevant to the disease, immunoinflammatory mechanisms, diseases and conditions accompanying psoriasis is made. The genetic polymorphisms that are the subject of research in the dissertation are described

The studies made by the PhD student indicate the goal, objectives, materials and methods of the study. The aim is to study the frequency and significance of polymorphisms in the genes for plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), glycoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), factor 5 Leiden, (FVL) and prothrombin (FII), as risk factors for the development of psoriasis and concomitant diseases. To achieve this, 5 tasks have been identified, namely genotyping of patients with plaque psoriasis and a control group of healthy volunteers with respect to each of the five genes, calculating the statistical correlation of the carriership of the polymorphisms with the development of psoriasis and concomitant diseases of the cardiovascular system, metabolic disorders, type 2 diabetes.

Patients with plaque psoriasis and healthy controls were studied. The subjects of the study were selected according to inclusion and exclusion criteria. The demographic and clinical characteristics of the patients are presented in the appendix of the dissertation.

To achieve the goals of the development, modern methods have been applied - polymerase chain reaction (PCR) with its most current varieties: multiplex PCR, restriction analysis, allele-specific PCR.

The Discussion continues the theoretical summary begun in the review, comparing and analyzing the results obtained with those described in world databases.

Finally 5 groups of conclusions have been formulated about the significance of each of the studied polymorphisms. The most important conclusion is that only the mutant allele of the PAI 1 gene has a higher frequency among the studied patients. The remaining mutations

correlate with an increased risk of developing metabolic syndrome, type 2 diabetes and cardiovascular diseases among patients with psoriasis.

The contributions are divided into 4 original and 5 of a confirmatory character, which I fully approve. Original contribution of the dissertation work is the study of the five polymorphisms in patients with psoriasis vulgaris and their relationship with the probability of developing this disease. For the first time, the relationship between patients with psoriasis, carriers of the studied polymorphisms and the development of comorbid conditions CVD, type 2 diabetes, hyperlipidemia, obesity and metabolic syndrome has been studied in a Bulgarian population.

It has been established that the carrier of the genotype 4G/4G of the polymorphism -675 ID, 4G/5G of the PAI-1 gene is a risk factor for the development of psoriatic disease, unlike the other studied polymorphisms. The scientific and practical, confirmatory contributions relate to the relationship of the polymorphisms with the development of comorbidities in patients with psoriasis.

Abstract and publications related to the dissertation topic

The abstract to the dissertation correctly reflects its structure and contains the most important results and conclusions from the study. Concerning the dissertation topic, B. Dimitrov has submitted 4 scientific publications, referenced and indexed in world databases, of which 3 with an impact factor. Related to the dissertation topic participation in 4 scientific forums in Bulgaria and 1 abroad have been realized.

Critical notes

The thesis proposed for my opinion is based on systematic work on data collection and analysis and knowledge and experience in working with molecular biological methods. The remarks that I will allow myself concern the need for some more effort in the layout of the work in terms of style, presentation of the results in a more understandable form, duplication of abbreviations, etc. There are some contradictions, ambiguities and repetitions in the Literature Review and some of the achieved results were announced in advance. Some of the tables with results, of exceptional importance for illustrating the statistical parameters, are presented in an appendix, which subsequently became part of the dissertation. The work would be easier for comprehension if the same names and abbreviations were used for the same parameter. All this makes the work difficult to understand. This in no way reduces the scientific value and contribution of this very meaningful dissertation work. In the final version of the work, the PhD student took into account the majority of the remarks and recommendations made to him.

Conclusion

In conclusion, I believe that Borislav Dimitrov's dissertation for the acquisition of the educational and scientific degree of Doctor in terms of relevance, scope of the research, methodology, conclusions, specific scientific and applied contributions fully meets the criteria of the Act on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the Regulations on the Terms and Procedure for the Acquisition of Scientific Degrees and Occupancy of Academic Positions at the Medical University - Pleven.

Given all of the above, I give my positive evaluation and recommend the members of the Scientific Jury to award Borislav Tsvetanov Dimitrov the educational and scientific degree "Doctor" in the scientific specialty "Biochemistry".

24.01.2025

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

Prof. Milena Atanasova, PhD.