



**ДО**  
**Председателя на Научно жури**  
**по процедура за придобиване на ОНС „Доктор“**  
**докторска програма „Биохимия“**

**СТАНОВИЩЕ**

от доц. Александър Божидаров Блажев, д.б.  
катедра "Анатомия, хистология, цитология и  
биология"  
сектор "Биология"  
Медицински Университет – Плевен

По процедура за присъждане на ОНС „Доктор“

**Област на висше образование:** 4. “Природни науки, математика и информатика”

**Професионално направление:** 4.3. “Биологически науки”

**Докторска програма:** “Биохимия”

**Автор:** Борислав Цветанов Димитров

**Форма на докторантурата:** самостоятелна подготовка

**Тема на дисертационния труд:**

**„АНАЛИЗ РОЛЯТА НА ГЕНЕТИЧНИ ВАРИАНТИ НА ТРОМБОФИЛИЧНИ ФАКТОРИ В ПАТОЛОГИЯТА НА ПСОРИАЗИС ВУЛГАРИС“**

**Научни ръководители:**

проф. Регина Комса-Пенкова, д.б.н.

проф. д-р Димитър К. Господинов, д.м.н.

Представям становището в качеството си на член на Научно жури, определено със заповед на Ректора на МУ — Плевен (№ 3773/17.12.2024 г.). Декларирам, че нямам конфликт на интереси, включително съавторство с дисертанта Борислав Цветанов Димитров.

**Общо представяне на процедурата**

Представеният комплект материали на електронен носител е в съответствие с изискванията на Чл. 38. (1) от Правилник за развитие на академичния състав в Медицински университет — Плевен. Въз основа на набора материали и документи заявявам, че са спазени реда и условията за защита на дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор“, съгласно ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и ПРАС в Медицински университет – Плевен.

### **Кратки биографични данни за докторанта**

Дисертантът Борислав Цветанов Димитров притежава магистърска степен по Биофизика. Завършва с отличие Софийски университет „Св. Климент Охридски“ (диплома серия А12-СУ № М220521, издадена на 09.05.2013 г.).

Професионалната му кариера започва през 2013 г. като биолог в Медицински университет – Плевен.

На 28 юни 2013 г. д-р Димитров заема позицията на асистент по биохимия в Медицински университет – Плевен, която изпълнява до 2023 г.

От 2023 г. до момента д-р Димитров е преподавател по Биохимия в същия университет. Борислав Димитров участва в учебно-преподавателската дейност в сектор "Биохимия" като преподавател по учебната дисциплина „Биохимия“ на студенти-медици БЕО и АЕО.

Владее английски език и притежава умения за работа с компютър.

### **Научно-изследователската дейност**

Научно-изследователската дейност на Борислав Димитров е свързана с различни аспекти от биохимията и генетиката. Със Заповед на Ректора на МУ-Плевен (№ 2448 от 26.09.2019 г.) е зачислен, считано от 18.09.2019 г., като докторант в свободна форма на обучение с тема на дисертационния труд **„Анализ ролята на генетични варианти на тромбофилични фактори в патологията на псориазис vulgaris“**. Научни ръководители н са проф. Регина Комса-Пенкова, д.б.н. и проф. д-р Димитър К. Господинов, д.м.н. Борислав Димитров е отчислен с право на защита при изпълнени задачи по индивидуалния учебен план и придобити необходими кредити, със заповед на Ректора на МУ – Плевен № 3175/19.10.2023 г.

### **Актуалност на на дисертационния труд:**

Псориазисът е хронично възпалително заболяване, което се свързва не само с кожни прояви, но и със системни нарушения, включително повишен риск от тромбоза. Генетичните фактори, свързани с тромбофилия, могат да играят роля в развитието на заболяването и неговите усложнения.

Изследването на честотата на тромбофиличните мутации при пациенти с псориазис е от съществено значение за по-доброто разбиране на патогенезата на заболяването и потенциалните му връзки с други състояния като сърдечно-съдови заболявания и метаболитни нарушения. По-доброто познаване на тези механизми може да допринесе за по-ефективни стратегии за лечение и профилактика.

Дисертационният труд е написан на 137 страници и съдържа 38 таблици и 34 фигури. Включени са всички основни елементи на общо възприетата у нас структурата за представяне на дисертационен труд: въведение – 2 стр.; литературен обзор – 33 (32) стр.; цел и задачи – 2 стр.; материали и методи – 28 стр.; резултати – 19 стр.; дискусия – 17 стр.; заключение и изводи – 3 стр.; приноси – 1 стр.; приложения 7 стр; библиография – 23 стр., включваща 412 източника на латиница и 4 на кирилица, като голяма част от статиите са от последните 10 години.

**Дисертационният труд представя интересна тема и съдържа ценни идеи. С малко повече внимание към техническото изпълнение и по-стриктно спазване на правилата за цитиране, той би могъл да бъде още по-впечатляващ. Това би**

**допринесло за по-ясно и убедително представяне на резултатите.**

Литературният обзор е подробен и последователно структуриращ информацията, като започва с общ преглед на псориазис вулгарис, неговата епидемиология, рискови фактори и имуновъзпалителни механизми. Специално внимание е отделено на връзката между псориазиса и тромбофилията, като са разгледани генетичните полиморфизми, свързани с тромбофилия (PAI-1, MTHFR, GP IIb/IIIa, FVL, FII).

Поставените цел и задачи са да се определи дали специфични генетични варианти (полиморфизми) в гените, кодиращи тромбофилични фактори (PAI-1, PL A1/A2, MTHFR, FVL и FII), са свързани с повишен риск от развитие на псориазис вулгарис и съпътстващи заболявания.

Формулирани са пет основни задачи, включващи генотипиране на пациенти с плакатна форма на псориазис и контролна група от здрави доброволци, както и статистическа оценка на връзката между изследваните генетични вариации и риска от развитие на псориазис, сърдечно-съдови заболявания, метаболитни нарушения и захарен диабет тип 2.

Изследването е проведено сред пациенти с плакатен псориазис и здрави контроли, подбрани съобразно предварително дефинирани критерии за включване и изключване. Клиничните и демографските характеристики на участниците са подробно представени в дисертационния труд. Приложени са съвременни молекулярно-генетични техники, сред които полимеразна верижна реакция (PCR) и нейните разновидности – мултиплексен PCR, алел-специфичен PCR и рестрикционен анализ.

**Представените резултати** от дисертационната работа показват, че проучването е не само планирано, но и успешно изпълнено.

От резултатите и представеното обсъждане може да се направи извода, че авторът притежава солидна теоретична основа и практически умения в областта на молекулярната биология. Безпроблемното прилагане на разнообразни варианти на PCR, RFLP, и получаването на надеждни резултати потвърждават високата квалификация на дисертанта

В дискусията са анализирани получените резултати в контекста на съществуващите данни от световната литература. На база на направените изследвания са формулирани пет основни извода, които оценяват значението на различните полиморфизми. Най-същественото заключение е, че мутантният алел на гена *PAI-1* се среща с повишена честота при пациентите с псориазис, докато останалите мутации показват връзка с по-висок риск от развитие на метаболитен синдром, диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания при засегнатите пациенти.

Формулирани са четири оригинални научни приноса и пет с потвърдителен характер. Сред оригиналните приноси се откроява изследването на петте генетични полиморфизма при пациенти с псориазис вулгарис и анализът на връзката им с вероятността за развитие на заболяването. За първи път в българската популация е проучена асоциацията между носителството на тези полиморфизми и коморбидни състояния като сърдечно-съдови заболявания, диабет тип 2, хиперлипидемии, затлъстяване и метаболитен синдром.

Изследването показва, че генотипът *4G/4G* на полиморфизма *-675 ID* и *4G/5G* на гена *PAI-1* се свързва с повишен риск от развитие на псориазис, докато останалите анализирани генетични вариации не показват значима връзка. Потвърдителните научни приноси са свързани с установените зависимости между изследваните полиморфизми и развитието на съпътстващи заболявания при пациенти с псориазис.

Формулирани са пет основни извода в отговор на поставените пет задачи, които са отражение на получените резултати. Изводите са изчерпателни.

Приносите са разделени на три основни категории: оригинални научни, научно-теоретични и научно-практически. Това улеснява разбирането на различните аспекти на изследването. За всеки принос са дадени конкретни примери за полиморфизми и свързаните с тях заболявания. Акцентът е поставен върху връзката между генетичните фактори и развитието на коморбидни състояния, което подчертава практическата значимост на изследването.

Подкрепям изцяло оригиналните научни и научно-теоретични приноси, формулирани от докторанта, които са пионерски за страната ни.

### **Автореферат**

Авторефератът отговаря на изискванията както по съдържание, така и по оформление. Той отразява същността на дисертационния труд. Онагледен е с информативни фигури и таблици. В него са отразени методологията, основните резултати с обсъждането им и съответните изводи, приноси и свързаните с труда публикации.

### **Публикации свързани с дисертационния труд**

Резултатите от дисертационния труд са публикувани в 4 реални статии. В четири от тях Борислав Димитров е първи автор. Дисертантът е представил списък с 5 участия в научни форуми 4 в страната и един в чужбина.

### **Забележки:**

Работата съдържа интересни резултати, но стилът на писане изисква подобрене. Дългите и сложни изречения, както и несъответствията в използването на съкращения и научна номенклатура, затрудняват разбирането на текста. За да се гарантира научната точност и прецизност, е необходимо да се спазват приетите стандарти за номенклатура и да се използват съкращения последователно. В представената библиография се откриват цитати в различен стил и различно форматиране. Препоръчвам авторът да обърне специално внимание на тези аспекти в бъдещите си публикации.

В последния вариант на работата дисертантът се е опитал да се съобрази с болшинството от отправените му забележки и препоръки.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд на тема „Анализ ролята на генетични варианти на тромбофилични фактори в патологията на псориазис вулгарис“ съдържа научно-теоретични и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос

в науката. Работата отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ — Плевен. Представените материали и дисертационни резултати съответстват на специфичните изисквания на висшето училище.

От изброеното следва, че са изпълнени двете квалификационни задачи на докторантурата — образователната и научната, и завършеният писмен труд може да получи положителна оценка.

Поради гореизложеното, давам своята **положителна оценка** и **предлагам на** многуоуважаемите членове на Научното жури **да присъди ОНС “Доктор“** на Борислав Димитров в докторска програма по “Биохимия”, *ПН 4.3. Биологически науки.*

20.01.2025г

гр. Плевен

Изготвил становището: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

/доц. Александър Блажев, д.б./

**To the Chairman of the Scientific Jury  
under the procedure for the acquisition of ESD "Doctor"  
Doctoral Program "Biochemistry"**

**OPINION**

from Assoc. Prof. Alexander Bozhidarov Blazhev, PhD  
Department of Anatomy, Histology, Cytology and Biology Section "Biology"  
Medical University – Pleven

According to the procedure for awarding the educational and scientific degree "Doctor" Field of Higher Education: 4. "Natural Sciences, Mathematics and Informatics" Professional Field: 4.3. "Biological Sciences" Doctoral Program: 1 "Biochemistry" Author: Borislav Tsvetanov Dimitrov Form of Doctoral Studies: Independent Preparation

**Dissertation topic:** " Analysis of the Role of Genetic Variants of Thrombophilic Factors in the Pathology of Psoriasis Vulgaris."

**Research supervisor:**

Prof. Regina Komsa-Penkova, DSc

Prof. Dr. Dimitar K. Gospodinov, MD, DSc.

**Statement on the Dissertation Thesis**

I am presenting this statement in my capacity as a member of the Scientific Jury, appointed by an order of the Rector of the Medical University – Pleven (No. 3773/17.12.2024). I declare that I have no conflicts of interest, including co-authorship with the doctoral candidate, Borislav Tsvetanov Dimitrov.

**General Overview of the Procedure**

The presented set of materials in electronic format complies with the requirements of Art. 38. of the Regulations for the Development of the Academic Staff at the Medical University – Pleven Based on the provided materials and documents, I confirm that the procedures and conditions for the defense of the dissertation thesis for obtaining the educational and scientific degree "Doctor" have been duly observed, in accordance with the ZRASRB, PPZRASRB, and PRAS at the Medical University – Pleven.

**Brief Biographical Data of the Doctoral Candidate**

The doctoral candidate, Borislav Tsvetanov Dimitrov, holds a Master's degree in Biophysics. He graduated with honors from Sofia University "St. Kliment Ohridski" (diploma series A12-SU No. M220521, issued on 09.05.2013).

His professional career began in 2013 as a biologist at the Medical University – Pleven.

On June 28, 2013, Dr. Dimitrov assumed the position of Assistant Professor of Biochemistry at the Medical University – Pleven, a role he held until 2023.

Since 2023, Dr. Dimitrov has been a lecturer in Biochemistry at the same university. Borislav Dimitrov actively participates in the teaching activities of the "Biochemistry" sector, instructing medical students in the subject of "Biochemistry" in both Bulgarian and English language programs.

Borislav Dimitrov is proficient in English and possesses strong computer skills.

#### Scientific Research Activity

Borislav Dimitrov's research activities are focused on various aspects of biochemistry and genetics. By an order of the Rector of the Medical University – Pleven (No. 2448 of 26.09.2019), he was enrolled as an independent doctoral student as of 18.09.2019, with a dissertation topic titled: "**Analysis of the Role of Genetic Variants of Thrombophilic Factors in the Pathology of Psoriasis Vulgaris.**" His academic advisors are **Prof. Regina Komsa-Penkova, D.Sc., and Prof. Dr. Dimitar K. Gospodinov, D.Sc.**

Borislav Dimitrov was officially discharged with the right to defend his dissertation upon completing the tasks outlined in his individual study plan and acquiring the required academic credits, as per **Order No. 3175/19.10.2023** of the Rector of the Medical University – Pleven.

#### Relevance of the Dissertation

Psoriasis is a chronic inflammatory disease associated not only with skin manifestations but also with systemic disorders, including an increased risk of thrombosis. Genetic factors related to thrombophilia may play a role in the development of the disease and its complications.

The study of the prevalence of thrombophilic mutations in patients with psoriasis is essential for a better understanding of the disease's pathogenesis and its potential links to other conditions, such as cardiovascular diseases and metabolic disorders. A deeper knowledge of these mechanisms could contribute to more effective treatment and prevention strategies.

The dissertation comprises **137 pages**, including **38 tables and 34 figures**. It follows the standard structure for dissertation presentation in Bulgaria, including:

- **Introduction** – 2 pages
- **Literature Review** – 33 (32) pages
- **Aims and Objectives** – 2 pages
- **Materials and Methods** – 28 pages
- **Results** – 19 pages
- **Discussion** – 17 pages
- **Conclusion and Findings** – 3 pages
- **Contributions** – 1 page
- **Appendices** – 7 pages
- **Bibliography** – 23 pages, citing **412 sources in Latin script** and **4 in Cyrillic script**, with a significant portion of the references from the last **10 years**.

The dissertation addresses an interesting and valuable topic, presenting important ideas. With minor improvements in technical execution and stricter adherence to citation rules, the work could become even more impactful, contributing to a clearer and more convincing presentation of the results.

#### Literature Review

The literature review is comprehensive and well-structured, beginning with a general overview of psoriasis vulgaris, its epidemiology, risk factors, and immunoinflammatory mechanisms. Special attention is given to the relationship between psoriasis and thrombophilia, discussing genetic polymorphisms associated with thrombophilia (*PAI-1*, *MTHFR*, *GP IIb/IIIa*, *FVL*, *FII*).

#### Aims and Objectives

The primary objective is to determine whether specific genetic variants (polymorphisms) in

genes encoding thrombophilic factors (PAI-1, PL A1/A2, MTHFR, FVL, and FII) are associated with an increased risk of developing psoriasis vulgaris and comorbid conditions. Five main tasks have been formulated, including:

- Genotyping of patients with plaque psoriasis and a control group of healthy volunteers
- Statistical evaluation of the relationship between the studied genetic variations and the risk of developing psoriasis, cardiovascular diseases, metabolic disorders, and type 2 diabetes mellitus

The study was conducted among patients with plaque psoriasis and healthy controls, selected according to predefined inclusion and exclusion criteria. The clinical and demographic characteristics of the participants are well-documented in the dissertation.

#### Methodology

Modern molecular genetic techniques were applied, including:

- Polymerase Chain Reaction (PCR) and its variants:
  - Multiplex PCR
  - Allele-Specific PCR
  - Restriction Analysis

### **Presentation of Results**

The results presented in the dissertation demonstrate that the study was not only well-planned but also successfully executed.

Based on the findings and the discussion, it can be concluded that the author possesses a solid theoretical foundation and practical skills in the field of molecular biology. The smooth application of various PCR techniques, RFLP, and the ability to obtain reliable results confirm the high qualification of the doctoral candidate.

In the discussion section, the obtained results are analyzed in the context of existing global literature. Based on the conducted research, five main conclusions have been formulated, evaluating the significance of different polymorphisms. The most notable finding is that the mutant allele of the PAI-1 gene is found with increased frequency in patients with psoriasis, while the other mutations are associated with a higher risk of developing metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases in affected patients.

### **Scientific Contributions**

The dissertation formulates four original scientific contributions and five confirmatory contributions. Among the original contributions, the study of five genetic polymorphisms in patients with psoriasis vulgaris and the analysis of their association with disease susceptibility stand out.

For the first time in the Bulgarian population, the association between these polymorphisms and comorbid conditions such as cardiovascular diseases, type 2 diabetes, hyperlipidemia, obesity, and metabolic syndrome has been investigated.

The study indicates that the 4G/4G genotype of the -675 ID polymorphism and the 4G/5G variant of the PAI-1 gene are linked to an increased risk of psoriasis, while the other analyzed genetic variations do not show a significant correlation. The confirmatory contributions are related to the established relationships between the examined polymorphisms and the development of comorbid diseases in psoriasis patients.

#### Conclusions and Practical Implications

Five main conclusions have been formulated in response to the five research objectives, reflecting the obtained results. The conclusions are comprehensive and well-structured.



The contributions are classified into three main categories:

1. Original scientific contributions
2. Scientific-theoretical contributions
3. Scientific-practical contributions

This classification facilitates a clear understanding of the different aspects of the research. Each contribution is supported by specific examples of polymorphisms and their associated diseases. Emphasis is placed on the relationship between genetic factors and the development of comorbid conditions, highlighting the practical significance of the study.

I fully support the original scientific and scientific-theoretical contributions formulated by the doctoral candidate, as they represent pioneering work in our country.

### **Author's Abstract**

The author's abstract meets all requirements in terms of both content and formatting. It accurately reflects the essence of the dissertation and is well-illustrated with informative figures and tables. The methodology, key findings with discussions, conclusions, contributions, and related publications are clearly presented.

### **Publications Related to the Dissertation**

The results of the dissertation have been published in four scientific articles. In four of them, Borislav Dimitrov is the first author. The doctoral candidate has also presented a list of five conference participations – four in Bulgaria and one abroad.

Remarks  
The dissertation contains interesting results, but the writing style requires improvement. Long and complex sentences, as well as inconsistencies in the use of abbreviations and scientific nomenclature, make the text more difficult to understand. To ensure scientific accuracy and precision, it is necessary to adhere to established nomenclature standards and maintain consistent use of abbreviations.

The bibliography contains citations in different styles and formatting, which should be addressed. I recommend that the author pay special attention to these aspects in future publications.

In the final version of the dissertation, the candidate has attempted to address most of the comments and recommendations provided.

### **Conclusion**

The dissertation titled "Analysis of the Role of Genetic Variants of Thrombophilic Factors in the Pathology of Psoriasis Vulgaris" presents scientific-theoretical and applied research findings that contribute originally to the field of science.

The dissertation meets the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria (ZRASRB), its Implementation Regulations, and the regulations of the Medical University – Pleven. The submitted materials and research results comply with the specific requirements of the institution.

From the above, it follows that the two qualification objectives of the doctoral program – educational and scientific – have been met, and the completed dissertation is eligible for a positive evaluation.

Therefore, I give my positive assessment and recommend to the esteemed members of the Scientific Jury to award the Doctor of Philosophy (PhD) degree to Borislav Dimitrov in the doctoral program "Biochemistry", in the scientific field 4.3. Biological Sciences.

**February 06,2025**  
**Pleven**

**Prepared by: На основание чл. 59 от ЗЗЛД**  
**/Assoc. Prof. Alexander Blazhev, PhD/**