



## СТАНОВИЩЕ

От проф. д-р Румен Павлов Николов, дм  
Катедра по фармакология и токсикология, МФ, МУ – София

**Член на научно жури (заповед на Ректора на Тракийски университет – Стара Загора“ № 2803/13.09.2022 г. във връзка с процедура за защита на дисертационен труд на тема „ Проучване употребата на хранителни добавки и на някои фактори, повлияващи витамин Д статуса при болни с псориазис вулгарис“ на д-р Живка Иванова Цокева, докторант на самостоятелна подготовка към Катедрата по физиология, патофизиология и фармакология при МФ, ТрУ – Стара Загора в докторска програма по фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия), професионално направление „7.1. Медицина“ и област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт“. Научен ръководител на докторанта: доц. д-р Мария Ганева Ганева, дм. Научен консултант: проф. д-р Светлана Методиева Димитрова, дм.**

Всички документи в съответствие с изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ТрУ – Стара Загора ми бяха предоставени.

Д-р Живка Цокева е положила успешно необходимите изпити: докторантски минимум (фармакология) и чужд език.

### **Биографични данни**

Д-р Живка Иванова Цокева завършва средното си образование през 1991 г. в гр. Твърдица. Придобива степен магистър по медицина при Медицински факултет на Тракийски университет – Стара Загора през 1997 г. От 1998 г. е асистент в Катедрата по фармакология при Медицински университет в Стара Загора, след което през 2005 и 2009 г. е повишена в академичните длъжности старши асистент и главен асистент. Д-р Цокева придобива специалност по фармакология през 2003 г.

Д-р Цокева владее писмено и говоримо английски език и говоримо – италиански език.

Притежава много добри умения за работа с компютър с основните офис програми.

## **Преценка на представения дисертационен труд**

### **Структура на дисертационния труд**

Представеният ми дисертационен труд съдържа 181 страници и е онагледен с 28 фигури и 32 таблици. Цитирани са 343 литературни източника, от които 15 на кирилица.

Научният труд е правилно структуриран в следните раздели: въведение – 3 стр., литературен обзор – 44 стр., цел и задачи – 1 стр., материали и методи – 15 стр., резултати – 38 стр., обсъждане – 25 стр., изводи – 1 стр., приноси – 1 стр., приложения – 1 стр., библиография – 31 стр. и списък на трудовете, свързани с дисертационния труд – 2 стр.

### **Актуалност на темата на дисертацията**

Дисертационният труд е написан задълбочено, компетентно и изчерпателно. Темата на дисертационния труд е посветена на актуален проблем, свързан с проучване на употребата на хранителни добавки и на някои фактори, повлияващи витамин Д статуса при болни с псориазис вулгарис.

Psoriasis vulgaris е хронично възпалително заболяване на кожата с висока честота в популацията (1-3%). Наблюдавана е значима връзка между ниско серумно ниво на витамин Д и псориазис вулгарис и съпътстващите го коморбидности. Поради ролята си в пролиферацията и узряването на кератиноцитите, витамин D се превърна във важна терапевтична възможност при локалното лечение на псориазис.

Нивата на витамин D се повлияват от много фактори, включително сезон, период на излагане на слънце, време на деня, географска ширина, използване на слънцезащитни продукти, облекло, цвят на кожата, телесно тегло и медицински състояния. Витамин D е основно хранително вещество за хората, което се произвежда в кожата чрез излагане на ултравиолетова B (UVB) светлина. Други източници на витамин D включват храни, богати на витамин D и хранителни добавки, съдържащи витамин D.

Освен модулираща роля върху пролиферацията и диференциацията на кератиноцитите, при псориазис витамин D изпълнява още имуномодулаторна роля и участва в процесите на регулиране на апоптозата и ангиогенезата.

## **Литературен обзор**

Литературният обзор е написан компетентно и включва съвременни източници, свързани с темата на настоящия дисертационен труд. В първата част на литературния обзор е направена изчерпателна характеристика на употребата на хранителни добавки. Във втората част на обзора е представена характеристика на витамин Д, клиничното значение на витамин Д статуса вкл. при псориазис, и препоръки за суплементация с витамин Д.

Литературната справка показва, че докторантката е запознат задълбочено с проблемите, свързани с дисертационния труд, вкл. най-новите проучвания в тази насока.

## **Цел и задачи на проучването**

Целта на проучването е точно и ясно формулирана. Задачите за нейното изпълнение са добре определени, конкретни и съответстват на поставената цел.

Целта е да се проучи употребата на хранителни добавки при хоспитализирани болни с psoriasis vulgaris и на някои фактори, повлияващи витамин Д статуса при хоспитализирани и амбулаторни болни с това заболяване.

За постигането на тази цел д-р Цокева си е поставил за изпълнение 8 задачи, които са добре формулирани и конкретизирани като точно съответстват на поставената цел.

## **Материали и методи**

В проучването са използвани следните методи: провеждане на анонимни анкети за употреба на хранителни добавки, клинично-диагностични методи, лабораторни и статистически методи.

Употребата на хранителни добавки е проучена при 377 пациенти: 217 жени и 160 мъже, (от които 151 с псориазис вулгарис) чрез пряка анонимна анкета.

Клинично-диагностичните методи включват събиране на анамнестични данни и клиничен преглед на болни от псориазис вулгарис за оценка на техния физикален и дерматологичен статус.

За определяне на серумните нива на витамин Д при пациенти с псориазис в проучването е използвана директна конкуритивна електрохемилюминисцентна имунотехника.

Извършено е генотипиране на пациенти с псориазис вулгарис и контроли по отношение на полиморфизми в гените CYP2R1 и GC чрез полимеразна верижна реакция и рестрикционен анализ за идентификация на генотипа на пациенти с PV и контроли по отношение на полиморфния регион.

За обработване на резултатите в проучването са използвани подходящи софтуерни програми.

Методичният подход е съвременен и достатъчен за изпълнение на поставените цел и задачи.

### **Резултати**

Резултатите от дисертационния труд са представени в 2 части: резултати от проучване употребата на хранителни добавки и фактори, повлияващи витамин Д статуса на болни с псориазис вулгарис. Получените резултати са много подробно онагледени и компетентно анализирани.

### **Изводи и научни приноси**

Основните изводи, до които достига докторанта са представени в 2 групи: изводи от проучване на употребата на хранителни добавки и изводи от проучване на витамин Д статуса.

Приносителите с предимно научен характер дисертационният труд са 7, като от формулираните от докторанта приноси 5 са оригинални и 6 са потвърдителни. Приносителите с предимно приложен характер са 2 и имат потенциално значение в лечението на псориазис вулгарис и свързаните с него коморбидности.

### **Наукометрични показатели, свързани с дисертационния труд**

Във връзка с дисертационния си труд д-р Живка Цокева е представила списък с 3 публикации, като 1 от тях е в списание с IF. Във всички представени публикации тя е първи автор.

Д-р Живка Цокева е представила списък с 5 участия в конгреси и конференции. Участва в 2 научни проекта, свързани с темата на дисертационния труд, като на един проектите д-р Цокева е ръководител.

### **Автореферат**

Авторефератът на дисертационния труд съдържа 62 страници, 18 фигури, 18 таблици и резюме на английски език. Приложеният автореферат отразява адекватно основното съдържание на дисертацията и получените резултати.

**Препоръки и критични забележки:** Препоръчвам на докторантката да продължи публикационната си активност.

### **Заклучение**

Дисертационният труд съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на ТрУ – Стара Загора. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на ТрУ – Стара Загора.

Считам, че представеният дисертационен труд е добре оформен, като в него са използвани съвременни експериментални методи и отлично представяне на получените резултати, които потвърждават поставените цел и задачи.

Въз основа на подробно изложените положителни страни на представения ми за рецензия дисертационен труд, убедено препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да гласуват **положително** за присъждане на образователната и научна степен “Доктор“ в докторска програма по фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия) на д-р Живка Иванова Цокева.

10.10.2022 г.

Изготвил рецензията:

/Проф. д-р Румен Николов, дм/



## OPINION

by Prof. Dr. Rumen Pavlov Nikolov, MD

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of medicine, Medical University -  
Sofia

**Member of the scientific jury ( order of the Rector of Trakia University - Stara Zagora" No. 2803/13.09.2022 in relation to a procedure for defense of a dissertation on the topic "Study of the use of nutritional supplements and some factors affecting vitamin D status in patients with psoriasis vulgaris " by Dr. Zhivka Ivanova Tsokeva , PhD student on independent training at the Department of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology at the Trakia University - Stara Zagora in a doctoral program in pharmacology ( incl. pharmacokinetics and chemotherapy ), professional direction 7.1. Medicine and field of higher education 7. Health care and sports. Scientific supervisor of the doctoral student: Assoc. Prof. Dr. Maria Ganeva Ganeva, MD. Scientific consultant: Prof. Dr. Svetlana Metodieva Dimitrova, MD.**

All documents in accordance with the requirements of the rulebook for the terms and conditions for acquiring scientific degrees and holding academic positions at Trakia University - Stara Zagora were provided to me.

Dr. Zhivka Tsokeva has successfully passed the required exams: doctoral minimum (pharmacology) and foreign language.

### **Biographical data**

Dr. Zivka Ivanova Tsokeva completed her secondary education in 1991 in the town of Tvarditsa. She obtained a master's degree in medicine at the Faculty of Medicine of Thrace University - Stara Zagora in 1997. Since 1998, he has been an assistant at the Department of Pharmacology at the Medical University in Stara Zagora, after which in 2005 and 2009 he was promoted to the academic position senior assistant and chief assistant. Dr. Tsokeva acquired a specialty in pharmacology in 2003.

Dr. Tsokeva is fluent in written and spoken English and spoken Italian. She has very good computer skills with basic office programs.



## **Assessment of the submitted dissertation work**

### **Structure of the dissertation**

The dissertation contains 181 pages and is illustrated with 28 figures and 32 tables. 343 literary sources are cited, of which 15 are in Cyrillic.

The scientific work is properly structured in the following sections: introduction – 3 pages, literature review – 44 pages, aim and tasks – 1 page, materials and methods – 15 pages, results – 38 pages, discussion – 25 pages, conclusions - 1 page, contributions - 1 page, appendices - 1 page, bibliography - 31 pages and list of works related to the dissertation work - 2 pages.

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

The dissertation is written thoroughly, competently, and comprehensively. The topic of the dissertation work is dedicated to a current problem related to the study of the use of nutritional supplements and some factors influencing the vitamin D status in patients with psoriasis vulgaris.

Psoriasis vulgaris is a chronic inflammatory skin disease with a high prevalence in the population (1-3%). A significant association was observed between low serum vitamin D level and psoriasis vulgaris and its concomitant comorbidities. Because of its role in keratinocyte proliferation and maturation, vitamin D has become an important therapeutic option in the topical treatment of psoriasis.

Vitamin D levels are affected by many factors, including season, period of sun exposure, time of day, latitude, use of sunscreen, clothing, skin color, body weight, and medical conditions. Vitamin D is an essential nutrient for humans that is produced in the skin by exposure to ultraviolet B (UVB) light. Other sources of vitamin D include foods rich in vitamin D and dietary supplements containing vitamin D.

In addition to a modulating role on the proliferation and differentiation of keratinocytes, vitamin D also plays an immunomodulatory role in psoriasis and participates in the processes of regulating apoptosis and angiogenesis.

### **Literature review**

The literature review is competently written and includes contemporary sources related to the topic of this dissertation. In the first part of the literature review, a comprehensive description of the use

of nutritional supplements is made. The second part of the review presents a characteristic of vitamin D, the clinical significance of vitamin D status incl. in psoriasis, and recommendations for supplementation with vitamin D.

The literature review shows that the doctoral student is thoroughly familiar with the issues related to the dissertation work, incl., the latest studies in this direction.

### **Purpose and tasks of the study**

The purpose of the study is precisely and clearly formulated. The tasks for its implementation are well defined, specific and correspond to the set goal.

The aim is to investigate the use of nutritional supplements in hospitalized patients with psoriasis vulgaris and some factors affecting vitamin D status in hospitalized and outpatient patients with this disease.

To achieve this goal, Dr. Tsokeva has set himself 8 tasks, which are well formulated and specified and exactly correspond to the set goal.

### **Materials and methods**

The following methods were used in the study: conducting anonymous surveys on the use of food supplements, clinical-diagnostic methods, laboratory and statistical methods.

The use of nutritional supplements was studied in 377 patients: 217 women and 160 men (of which 151 with psoriasis vulgaris) by direct anonymous survey.

Clinical-diagnostic methods include collection of anamnestic data and clinical examination of patients with psoriasis vulgaris to assess their physical and dermatological status.

A direct competitive electrochemiluminescent immunotechnique was used in the study to determine serum vitamin D levels in patients with psoriasis.

Genotyping of patients with psoriasis vulgaris and controls with respect to polymorphisms in the CYP2R1 and GC genes was performed by polymerase chain reaction and restriction analysis to identify the genotype of patients with PV and controls with respect to the polymorphic region.

Appropriate software programs were used to process the survey results.

The methodical approach is modern and sufficient to fulfill the set goals and tasks.



## **Results**

The results of the dissertation work are presented in 2 parts: results of a study on the use of nutritional supplements and factors influencing the vitamin D status of patients with psoriasis vulgaris. The obtained results are very detailed and competently analyzed.

## **Conclusions and scientific contributions**

The main conclusions reached by the doctoral student are divided into 2 groups: conclusions from a study of the use of nutritional supplements and conclusions from a study of vitamin D status.

There are 7 contributions of a mainly scientific nature to the dissertation, and of the contributions formulated by the doctoral student, 5 are original and 6 are confirmatory. Contributions of a mostly applied nature are 2 and have potential value in the treatment of psoriasis vulgaris and related comorbidities.

## **Scientometric indicators related to the dissertation work**

In connection with her dissertation work, Dr. Zhivka Tsokeva has presented a list of 3 publications, 1 of which is in a journal with IF. She is first author on all publications presented.

Dr. Zhivka Tsokeva has presented a list of 5 participations in congresses and conferences. Participated in 2 scientific projects related to the topic of the dissertation work, one of which Dr. Tsokeva is the supervisor.

## **Doctoral Thesis**

The abstract of the dissertation contains 62 pages, 18 figures, 18 tables and a summary in English. The attached abstract adequately reflects the main content of the dissertation and the results obtained.

**Recommendations and critical remarks:** I recommend the doctoral student to continue her publication activity.

## Conclusion

The dissertation contains scientific, scientific-applied and applied results, which represent an original contribution to science and meet all the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria (ZRASRB), the Regulations for the Implementation of the ZRASRB and the Regulations of Trakia University - Stara Zagora. The presented materials and dissertation results fully correspond to the specific requirements adopted in connection with the Regulations of the Trakia University - Stara Zagora.

I believe that the presented dissertation work is well designed, using modern experimental methods and an excellent presentation of the obtained results, which confirm the set goals and objectives.

Based on the detailed positive aspects of the dissertation submitted to me for review, I strongly recommend to the respected members of the scientific jury to vote positively for awarding the educational and scientific degree "Doctor" in the doctoral program in pharmacology (incl. pharmacokinetics and chemotherapy) to Dr. Zhivka Ivanova Tsokeva.

10.10.2022 г.

Prepared the review:

/Prof. Dr. Rumen Nikolov, MD/