

ТРАКИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ	
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ	
Стара Загора	
Вх. № 1799	д. №
Получено на 19.10.2022г.	

РЕЦЕНЗИЯ

За дисертационния труд на д-р Живка Иванова Цокева,

На тема: „Проучване употребата на хранителни добавки и на някои фактори, повлияващи витамин Д статуса при болни с псориазис вулгарис“

Докторант на самостоятелна форма на обучение по докторска програма

„Фармакология (вкл. Фармакокинетика и Химиотерапия)“

Професионално направление 7. Здравеопазване и спорт

Към Катедра „Физиология, патофизиология и фармакология“

На Медицински факултет, Тракийски университет гр. Стара Загора

За присъждане на образователната и научна степен „Доктор“

От проф. д-р Дамянка Петева Гетова-Спасова, дмн

Член на научно жури, назначено със заповед № 2803 от 13.09.2022г на Ректора на Тракийски университет Стара Загора

Уважаеми членове на научното жури,

Настоящата рецензия е изготвена в съответствие със Закона за развитие на академичния състав /ЗРАСРБ/, Правилника за приложението му /ППЗРАС/ и Правилника за условията и реда на придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Тракийски университет Стара Загора.

Дисертационният труд на д-р Живка Цокева е посветен на актуален проблем в съвременната терапия, а именно все повече разширяващата се употреба на хранителни добавки (ХД) в терапията на множество заболявания.

Дисертационният труд е написан на 181 страници и е структуриран класически – въведение 2 стр, обзор 46 стр, цел и задачи 1 стр, използвани методи 15 стр, резултати 43 стр, обсъждане 25 стр, изводи 1 стр, приноси 1 стр. и цитирана литература 31 стр, от 343 източника. Онагледен е с 32 таблици и 28 фигури, съдържащи основните резултати.

Въведението в обобщен вид резюмира същността на хранителните добавки и нарастващата им употреба в световен мащаб и в България. Основният акцент за това е факта, че те са относително безвредни поради натуралния си произход. В същото време се появяват данни за появата на техни нежелани лекарствени реакции (НЛР) и лекарствени взаимодействия. Връзката между диетата и заболяванията на кожата

предполага популярност на ХД между хората с кожни заболявания. От друга страна витамин Д и неговите метаболити вземат участие в множество метаболитни процеси. В кожата витамин Д повлиява клиничното протичане на много кожни заболявания и се разглеждат потенциалните ползи при прилагане на витамин Д на болни с псориазис.

Литературният обзор се спира основно на 2 пункта – употребата на ХД и на витамин Д. В него критично и обстойно се разглеждат допустимите претенции за ХД, законодателството, регламентиращо производството и разпространението на ХД, както и опитът за хармонизиращо законодателство в ЕС. При разработването на Директивите се вземат под внимание не само различните физиологични състояния и етапи на човешкия живот при здрави индивиди, но и различните нужди от ХД при заболявания. Улеснената процедура за регистрация на растителни съставки в ХД съществува при тези от тях, които са повече от 30г в употреба, от които 15г в ЕС. Съществуването на негативен списък от 120 растения, които не се допускат в състава на ХД е важно обстоятелство, което се разглежда критично. До момента за ХД липсват показатели като ДДД, която позволява да се види употребата на дадена ХД, съществува хетерогенност на пазара, което пречи на формирането на генерални изводи. Цитирани са няколко мащабни проучвания за употреба на ХД в САЩ. За употреба на ХД в Европа се цитират главно проучвания след 2000г, като се сочи, че най-голяма употреба на ХД има в Скандинавските страни, а най-ниска – в Средиземноморието. Данните за България са ограничени, като се сочи, че ХД се приемат най-често с цел повишаване на имунитета и функциите на храносмилателната система. Данните за влияние на диетата върху протичането на кожните заболявания през последните години повдига въпроса да употребата на ХД в комплексната им терапия. Основен въпрос е този за т. нар. „нутривигиланс“, безопасността на ХД, който разглежда и взаимодействията на ХД на фармакокинетично и фармакодинамично ниво.

При липса на ефект от локалната терапия на леките форми и при тежките форми на псориазис се предпочита системна терапия, която включва различни лекарствени продукти. Д-р Цокева се спира на цитостатиците и други лекарствени продукти като моноклонални антитела използвани в практиката.

Основните метаболитни ефекти на витамин Д са разгледани подробно, като особено важно е участието му в калциевата и фосфорна обмяна, както и множеството му плейотропни ефекти.. Тя акцентира върху оценката на човешкия витамин Д статус и факторите, които го повлияват – физиологични, начин на живот и хранене, патологични състояния и генетичен полиморфизъм в метаболизма на витамин Д. Особено ценни са препоръките за суплементация с витамин Д за лечение на псориазис.

В литературният обзор умело са вмъкнати в табличен вид (9 таблици) данни, илюстриращи различни характеристики на ХД.

Целта е ясно и стегнато формулирана и от нея логично произтичат 8 задачи за разрешаването ѝ.

В раздела **Материал и методи** съвместно са описани изследваните групи пациенти, като техният брой е впечатляващ – 377 за сравнително кратък период от време – 1.5 години. Използваните методи са усвоени успешно от дисертантката – събиране на първична информация с разработване на анкетна карта, клинично-диагностичните и лабораторни методи на изследването. Особено високо оценявам внедряването на съвременни методи за генотипизиране, както и статистическите методи, приложени за оценка на постигнатите резултати. В този раздел методите са умело онагледени с 8 таблици и 3 фигури. За придобиване на образователната степен доктор важно място заема овладяването на нови съвременни методи като генотипизирането на пациенти с псориазис по отношение полиморфизма на гените участващи в метаболизма на витамин Д с използване на полимеразна верижна реакция (PCR) и рестрикционен анализ (RFLP) за идентификация на тези гени.

Резултатите са акуратно описани с посочване на разпределението на пациентите в различните групи според характеристиката им и употребата на ХД. Интересно е оценено мнението на пациентите за безопасност и полезност на ХД. Най-често приемът на ХД е свързан с поддържане на добро общо здравословно състояние и с цел повишаване на имунитета. Оценена е и нагласата на пациентите приемащи ХД за комуникация с лекарите.

Втората част от резултатите оценяват факторите, повлияващи витамин Д статуса на болни с псориазис и особено на прогностичните фактори, влияещи върху заболяването. За достоверността на резултатите говори и онагледяването с 16 таблици и 25 фигури на този раздел. Интересни са данните сочещи, че в сравнение с мъжете, по-голямата част от жените в изследването са с тежък дефицит или недостатъчност на витамин Д.

Дисертантката използва умело голяма гама от **статистически методи** – линеен, корелационен, логистичен регресионен и други анализи за сравняване на получените резултати, което говори за големия брой овладяни статистически методи. Прилагането на съвременен софтуерен пакет при анализа е в подкрепа на гореизложеното. При анализ на генотипното разпределение отношението на шансовете е оценено с електронен калкулатор.

Дискусията на получените резултати е направена обстойно на 24 страници. Личи способността на д-р Цокева критично да разглежда своите данни и да ги съпоставя с известното от литературата. Резултатите убедително доказват, че в това проучване 68.2% от пациентите приемат ХД. Макар и трудно съпоставянето на собствените данни с тези в литературата, поради различните периоди на наблюдение от авторите, д-р Цокева успешно сравнява и критично дискутира собствените си данни с тези, намерени при други подобни проучвания. Както в този труд, така и други автори посочват, че най-често се използват ХД съдържащи витамини и минерали, или такива с растителни съставки. Умело са обсъдени антропометричните, социо-демографските, здравни и свързани с начина на живот характеристики при приема на ХД. Най-често с напредване на възрастта нараства и употребата на ХД.

Втората част на дискусията се фокусира върху факторите, повлияващи витамин Д статуса на болни с псориазис, при които често нивата на витамин Д са ниски. Начинът на живот се разглежда като фактор с основно влияние върху човешкия витамин Д статус.

Широката употреба на ХД при болни с псориазис е показателна за необходимостта от внимание от страна на лекарите предвид на възможността от появата на нежелани лекарствени взаимодействия при едновременно приемане на ХД и лекарства. Витамин Д статуса следва да бъде старателно изследван при някои пациенти, особено при жени и болни с придружаващи хронични системни заболявания, какъвто е псориазис.

Изводите са обобщени в 2 групи – 1. проучване на употребата на ХД и 2. Проучване на витамин Д статуса при болни с псориазис. Взети под внимание са моите малки забележки относно изводите и те са редактирани в окончателния вид на дисертационния труд.

Приноси – правилно са определени приноси с научен характер, от които 5 са оригинални и 6 потвърдителни и 2 извода с приложен характер. Нямам забележки към тях.

Цитирани са 343 литературни източника, от които 15 на кирилица. Повече от 30% са от последните 10 години.

Забележки – нямам съществени забележки към дисертационния труд на д-р Цокева.

Особено високо оценявам **Приложенията**, съдържащи Въпросник за употребата на хранителни добавки, Анкетна карта на пациента и Анкетна карта на контролните лица, включени в проучването.

Трудове, свързани с дисертационния труд

Д-р Живка Цокева има 3 отпечатани статии свързани с дисертационния й труд и 5 участия на научни форуми. Във всички тях тя е първи автор. Една от статиите е в списание с импакт фактор, което предполага и бъдещо цитиране на нейните данни. Освен това тя е участник и 2 вътреуниверситетски научни проекта, като на един от тях тя е ръководител.

Авторефератът е написан на 61 страници и в обобщен вид дава на читателя представа за основното, постигнато в дисертационния труд. Онагледен е с най-значимите фигури и таблици, показващи основните резултати от проучването. Особено добро впечатление прави резюмето на английски език, даващо възможност и на чуждестранни учени да добият представа на употребата на хранителни добавки в нашата страна при лечението на това значимо заболяване, каквото е псориазиса.

Заключение – считам, че дисертационния труд напълно отговаря на изискванията и давам положителна оценка.

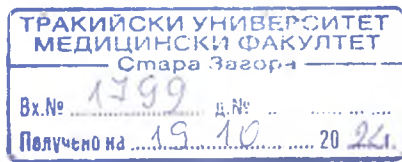
Предлагам на научното жури да гласува единодушно положително за присъждане на научната и образователна степен „ДОКТОР“ на д-р Живка Иванова Цокева.

17.10.2022г.

София

Рецензент:

(проф. д-р Дамянка Гетова-Спасова, дмн)



REVIEW

Of the dissertation work

On "Study of the use of dietary supplements and some factors affecting vitamin D status in patients with psoriasis vulgaris"

Authored by Dr. Zhivka Ivanova Tsokeva, a Ph.D. student in individual study in the doctoral program „Pharmacology (incl. Pharmacokinetics and Chemotherapy) “

Field of higher education: 7. Healthcare and sports,

At the Department of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology Faculty of Medicine, Trakia University, Stara Zagora

For awarding of "Ph.D." educational and scientific degree

By Prof. Dr. Damianka Peteva Getova-Spassova, MD, DSc

Member of the Scientific Jury, appointed by Order № 2803 of the Rector of Trakia University, Stara Zagora dated 13.09.2022

Dear respected members of the Scientific Jury,

The present review is prepared in accordance with the requirements of The Law for the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria (LDASRB), the Regulations for its application, and the Regulations for the Norms and Procedures for acquiring Scientific Degrees and Academic Positions at Trakia University, Stara Zagora.

The dissertation of Dr. Zhivka Tsokeva is dedicated to an important present-day issue in modern therapy, namely the expanding use of dietary supplements (DS) in the therapy of many diseases.

The dissertation is written on 181 pages. The work is classically structured including introduction - 2 pages, literature survey - 46 pages, aim and tasks - 1 pages, material and methods -15 pages, results -43 pages, discussion - 29 pages, conclusions 1 page, contributions 1 page, and cited literature 31 pages from 343 sources. It is illustrated with 32 tables and 28 figures containing the main results.

The introduction briefly summarizes the nature of DS and their growing use worldwide and in Bulgaria. The main reason for this is the fact that DS are relatively harmless due to their natural origin. At the same time, data on the occurrence of DS-related adverse reactions and drug interactions are emerging. The relationship between diet and skin disease suggests the popularity of DS among individuals with skin diseases. On the other hand, vitamin D and its metabolites are involved in many metabolic processes. In the skin, vitamin D affects the clinical course of many skin disorders, and the potential benefits of vitamin D administration to patients with psoriasis are discussed.

The literature survey is focused on two main points - the use of DS and vitamin D. The legal claims of DS, the legislative aspects of DS production and distribution, as well as the attempt to harmonize legislation regarding DS in the EU are critically and comprehensively examined. Not only various physiological states and stages of human life in healthy individuals, but also the various needs of DS in diseases are taken into account when developing the Directives. A facilitated procedure is in force for the registration of plant ingredients in DS that have been in use for more than 30 years, including 15 years in the EU. The existence of a negative list including 120 plants that are not allowed in the composition of DS is an important issue that is critically reviewed. Up to now, indicators such as defined daily dose (DDD) that measure the use of a given DS are lacking. The existing heterogeneity of the market also prevents the formation of general conclusions. Several large-scale studies of DS use in the USA are cited. Regarding the use of DS in Europe, mainly studies after 2000 are cited indicating that the prevalence of DS use is highest in the Scandinavian countries, and lowest in the Mediterranean. Data for DS in Bulgaria are limited, it is pointed that DS is most often taken to boost immunity and to improve the functions of the digestive system. In recent years data on the influence of diet on the course of skin diseases raises the question of the use of DS in their complex therapy. An important issue is the so-called "nutrivigilance", the safety of DS which also considers the interactions between DS and drugs at the pharmacokinetic and pharmacodynamic level.

In the absence of effect from local therapy in mild and severe forms of psoriasis, systemic therapy is preferred including various medicinal products. Dr. Tsokeva focuses on cytostatics and other medicinal products such as monoclonal antibodies used in practice.

The main metabolic effects of vitamin D are discussed in detail with a particular emphasis on the importance of its participation in calcium-phosphate metabolism, as well as its multiple pleiotropic effects.

Dr. Tsokeva emphasizes on the assessment of human vitamin D status and the factors that influence it - physiological, lifestyle, nutritional, pathological conditions, and genetic polymorphism related to vitamin D metabolism. The recommendations for vitamin D supplementation in psoriatic patients are particularly valuable.

Data illustrating various characteristics of DS are skilfully inserted in tabular form (9 tables) in the literature survey.

The **aim** is clearly and concisely formulated and eight tasks to be solved logically originate from it.

In the section "**Material and methods**" the studied groups of patients are conscientiously described, and their number is impressive - 377 for a relatively short period of time - 1.5 years. The methods used in the study including the collection of primary information with the development of a survey card, clinical-diagnostic, and laboratory methods are successfully mastered by the doctoral student. I particularly appreciate the implementation of modern genotyping methods, as well as the statistical methods applied to

evaluate the results achieved. In this section, the methods are skillfully illustrated with 8 tables and 3 figures.

Mastering new modern methods such as the genotyping of patients with psoriasis for the polymorphism of genes involved in the metabolism of vitamin D using polymerase chain reaction (PCR) and restriction analysis (RFLP) for the identification of these genes is an important step for awarding a Ph.D. degree.

The results are accurately presented, indicating the distribution of patients in the different groups according to their characteristics and the use of DS. The patients' opinion on the safety and usefulness of DS is interestingly evaluated. Most commonly DS intake is related to maintaining good general health, and to stimulating immunity. The attitude of DS users to communicate with doctors is also evaluated.

The second part of the results section estimates the factors influencing the vitamin D status of psoriatic patients, particularly the prognostic factors influencing the disease. The reliability of the results is also confirmed by the illustration of the section with 16 tables and 25 figures. Interestingly, the data indicate that compared to men, the majority of women in the study are severely deficient or insufficient in vitamin D.

The Ph.D. student skilfully uses a wide range of statistical methods - linear, correlation, logistic regression, and other analyzes to compare the obtained results, which is indicative of the large number of statistical methods mastered. The application of a modern software package in the analysis supports the above. In analyzing the genotypic distribution the odds ratio was estimated using an electronic calculator.

The discussion of the obtained results is done in detail and encompasses 24 pages. The ability of Dr. Tsokeva to critically examine her data and compare it to literature data is evident. The results convincingly indicate that 68.2% of the patients in this study take DS. Although it is difficult to compare her own data with those in literature due to the different observational periods, Dr. Tsokeva successfully compares and critically discusses her data with those found in other similar studies. This work as well as other authors state that DS containing vitamins and minerals or plant ingredients are commonly used. Anthropometric, socio-demographic, health, and lifestyle-related characteristics of DS users are skilfully discussed. Most commonly the use of DS increases with age.

The second part of the discussion is focused on the factors influencing the vitamin D status of patients with psoriasis, in whom vitamin D levels are often low. Lifestyle is considered a factor with a major influence on human vitamin D status.

The widespread use of DS in patients with psoriasis is indicative of the need for attention from doctors considering the possibility of the occurrence of unwanted DS-drug interactions. The vitamin D status should be carefully investigated in some patients, especially in females and patients with accompanying chronic systemic diseases, such as psoriasis.

The conclusions are summarized in 2 groups: 1. study of DS use and 2. study of vitamin D status in patients with psoriasis. My minor remarks on the conclusions are taken into consideration and they are edited in the final version of the dissertation.

The contributions – scientific contributions are correctly defined, of these 5 are original, 6 are confirmatory and 2 contributions have practical nature. I have no remarks on the contributions.

Citations - 343 literature sources are cited, of which 15 are in Cyrillic. More than 30% are from the last 10 years.

Remarks - I have no significant remarks on Dr. Tsokeva's dissertation work.

I highly appreciate the Appendices containing the Dietary Supplement Use Questionnaire, the Patient questionnaire, and the Questionnaire for the control subjects involved in the study.

Papers related to the dissertation

Dr. Zhivka Tsokeva has 3 published articles related to her dissertation work and 5 participations in scientific forums. In all of them, she is the first author. One of the articles is published in a journal with an impact factor, which implies future citation of her data. In addition, she participates in 2 intra-university scientific projects, being the principal investigator in one of them.

The abstract of the dissertation is written on 61 pages and in a summarized form giving the reader an idea of the main achievements of the dissertation work. It is illustrated with the most significant figures and tables showing the main results of the study. The summary in English makes a particularly good impression, allowing foreign scientists to get an idea of the use of dietary supplements in our country in the treatment of a serious disease, such as psoriasis.

Conclusion - I believe that the dissertation fully meets the requirements and I give a positive assessment of this work.

I propose to the scientific jury to vote unanimously in favor of awarding the "Ph.D." scientific and educational degree to Dr. Zhivka Ivanova Tsokeva.

17.10.2022.

Sofia

Reviewer:

(Prof. Dr. Damyanka Getova-Spasova, DSc.)