



РЕЦЕНЗИЯ

от професор д-р Емил Гачев, дм

Катедра Фармакология и токсикология, Медицински Факултет,
Медицински Университет - София.

Външен член на научно жури на дисертационен труд за присъждане на ОНС „доктор”,
съгласно Заповед № 2803/13.09.2022 г. на Ректора на Тракийски Университет-
Стара Загора, доцент д-р Д. Янков, дм

Професионално направление: 7.1 Медицина

Докторска програма: Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)

Автор: д-р Живка Иванова Цокева

Форма на докторантурата: самостоятелна форма на обучение

Катедра: Физиология, патофизиология и фармакология, Медицински факултет ТрУ – Стара
Загора

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

Научен ръководител : Доц. д-р Мария Ганева, дм

Научен консултант: Проф. д-р Светлана Димитрова, дм

1. Документи, представени от докторанта във връзка с дисертационния труд

Представени са следните документи във връзка с дисертационния си труд:

- Автобиография в европейски формат;
- Заявление от докторанта за допускане до публична защита на дисертационен труд;
- Протокол № 97 от РКС на Катедра Физиология, патофизиология и фармакология от 08.07.2022
- Дисертационен труд;
- Автореферат;
- Списък на научните публикации по темата на дисертацията;
- Списък с участията в научни форуми;
- Справка от централна библиотека ТрУ – Стара Загора;
- Заповед № 2803/13.09.2022г. на Ректора на ТрУ – Стара Загора за утвърждаване състава на научно жури.

Нямам бележки и коментари по приложените документи.

2. Кратки биографични данни за докторанта във връзка с процедурата.

Д-р Живка Цокева е завършила Тракийския Университет – Стара Загора през 1997 г. с придобита квалификация на „магистър по медицина“. През 1998 г. работи като участъков педиатър в Общинската болница в гр. Твърдица. От 1998 г. д-р Цокева е асистент в Катедрата по фармакология, МФ, ТрУ – Стара Загора. През 2003 г. придобива специалност по „Фармакология“. През 2005 г. е избрана за старши асистент, а през 2009 г. за главен асистент към секция Фармакология, МФ, ТрУ, Стара Загора. От 2005 г. до момента д-р Цокева е асистент към секция Фармакология, МФ, ТрУ, Стара Загора.

3. Структура на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд е написан на 181 стандартни страници, онагледен с 28 фигури и 32 таблици. Библиографията включва 343 литературни източника, от които 15 на кирилица и 328 на латиница. Конструиран е по класическата структура: въведение – 2 стр., литературен обзор – 46 стр., цел и задачи – 1 стр., материали и методи – 15 стр., резултати – 43 стр., дискусия – 25 стр., изводи – 1 стр., приноси – 1 стр., приложения – 8 стр., библиография – 31 стр. и научни публикации, свързани с дисертационния труд – 1 стр.

3.1. Литературен обзор

Представеният литературен обзор е написан изключително компетентно, в много добър стил и показва отличната информираност на докторанта по проучвания въпрос. Счита за много информативен раздела за „Допустими претенции на ХД“ тъй като смятам, че в това отношение е налице непознаване на проблема както от страна на медицинските специалисти, така и на самите пациенти. Бих искал специално да отбележа подробното описание на законодателството, регламентиращо производството и разпространението на хранителни добавки (ХД) в страните от ЕС, както и липсата на пълна хармонизация в това отношение. Детайлно е описан потенциалният риск, свързан с употребата на ХД (сериозни НЛР, лекарствени взаимодействия). Този риск в голяма степен е negliжиран както от медицинските специалисти, така и от пациентите. В литературния обзор е включено и подробно описание на витамин – Д статуса както и факторите, които го повлияват.

3.2. Цел и задачи

Цел на дисертационния труд е да се проучи употребата на хранителни добавки при хоспитализирани болни с psoriasis vulgaris (PV) и на някои фактори, повлияващи витамин Д статуса при хоспитализирани и амбулаторни болни с PV.

Целта на дисертационния труд е формулирана правилно.

От поставената цел на дисертационния труд логично произтичат и основните задачи при разработването му:

- Проучване употребата на хранителни добавки при хоспитализирани болни с PV и на някои фактори, повлияващи витамин Д статуса при хоспитализирани и амбулаторни болни с това заболяване;
- Проучване употребата на ХД и факторите, които я повлияват при болни с кожни заболявания, в частност с PV;
- Клиничен подбор на хоспитализирани и амбулаторни болни с PV и формиране на подходяща контролна група от лица без кожни заболявания за определяне на серумните концентрации на 25(OH)D;
- Измерване и сравняване на серумните концентрации на 25(OH)D на болни с PV и съответните контроли;
- Анализ на влиянието на тежестта и давността на PV върху концентрацията на серумния 25(OH)D;
- Провеждане на генотипиране по отношение на еднонуклеотидни полиморфизми *CYP2R1+14893332G/A Pro→Leu* (rs10741657) и *GC+17752617T/G Asp→Glu* (rs7041) и анализиране влиянието им върху витамин Д статуса;
- Анализиране влиянието на някои демографски, антропометрични, генетични, здравни и свързани с начин на живот фактори върху витамин Д статуса.

Поставените задачи са точно дефинирани и спомагат за постигането на целта на дисертационния труд.

3.3. Материали и методи

Научните изследвания, свързани с дисертационния труд са проведени в съответствие с Декларацията от Хелзинки на СМА относно етичните принципи при биомедицински изследвания върху хора. Етапите на изследователската дейност са получили положителни становища от Комисия по академична и професионална етика при Медицински факултет, ТрУ – Стара Загора.

При разработването на дисертационния труд д-р Цокева е използвала следните методи:

Методи за събиране на първична емпирична информация:

- Проучена е употребата на ХД през с PV, като са включени общо 377 пациенти. Проучването е проведено посредством пряка анонимна анкета, като за целта е разработен и валидиран въпросник с 28 въпроса, разделени в 6 раздела;
- Проучени са някои фактори, повлияващи витамин Д статуса при болни с PV посредством провеждането на структурирано интервю при болни с PV и контроли за събиране на антропометрични, демографски, здравни и свързани с начина на живот и хранене данни.

Клинико-диагностични методи:

- Клиничен преглед и определяне индекс на PASI при болни с PV;
- Определяне индекса на телесна маса при болни с PV и контроли;

Лабораторни методи:

- Определяне на серумната концентрация на 25(OH)D при пациенти с PV и контроли чрез електрохемилюминисцентен анализ (ECLIA);
- Екстракция на геномна ДНК от венозна кръв на пациенти с PV и контроли;
- Генотипиране на пациенти с PV и контроли по отношение на полиморфизми в гените *CYP2R1* и *GC*.

Статистически методи:

- Статистическата обработка на получените данни е извършена с помощта на софтуерен пакет IBM SPSS Statistics, v.19.0. с ниво на значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза - $p < 0.05$. Използваните статистически тестове са:
 - тест за оценка на разпределението на променливите (Kolmogorov-Smirnov или Shapiro-Wilk);
 - тест за сравнение на средните стойности на количествените променливи (Student's t-тест или Mann-Whitney U тест);
 - тест за оценка на качествени променливи (Fisher's exact test или chi-square, χ^2);
 - корелационен анализ за наличие на линейна зависимост между количествени променливи с определяне на коефициент на Spearman;
 - Отношението на шансовете (Odds ratio) - при анализа на генотипното разпределение

3.4. Резултати

Резултатите са представени систематично и в прегледен вид, като са адекватно онагледени с 28 фигури и 32 таблици. Статистическата обработка на резултатите е направена компетентно.

Проучена е употребата на ХД при болни със PV. Включени са общо 377 болни с кожни заболявания, от които 151 с тежко протичаща форма на PV. Установена е употребата на една или повече ХД през изминалата година при 68,2% от тях. Установено е, че най-често приеманите ХД са витамини/минерали (45,5%), като не е установена статистически значима разлика в употребата на ХД при пациенти с други кожни заболявания (66,8%). Основната причина за прием на ХД, според пациентите, е било тяхното желание за повишаване на имунитета (41,7%), следвана от желанието за допълване на диетата (32%), както и за намаляване на НЛР към лекарства (14,6%).

Като много съществен резултат, получен в хода на разработване на дисертационния труд, е проучената нагласа на пациентите по отношение полезността и безопасността на ХД: над 40% от болните с PV и 41.8% от пациентите с други кожни заболявания ($n=105$; 46.5%) са били „съгласни или по-скоро съгласни“ с твърденията, че ХД са безопасни за човешкото здраве и дори са полезни (61,9%). Установен е и основният източник на информация относно ХД – в около 50 % от случаите това медицинските специалисти. Същевременно, около 60 % от анкетираните лица са съобщили готовност за обсъждане на приема на ХД с медицинските специалисти. Тревожно е наблюдението, че една немалка част от пациентите (около 40 %) не са склонни да обсъждат приема на ХД с медицинските специалисти. Този факт е свързан с повишен риск от появата на нежелани взаимодействия между лекарствени продукти и ХД.

В дисертационния труд са проучени и някои социодемографски, антропометрични, здравни и свързани с начина на живот характеристики на ПХД. Статистически значими разлики в нагласата за употреба на ХД са установени в зависимост от пола (предимно мъже), телесното тегло (предимно при пациенти с наднормено тегло) и възрастовата група (предимно 25-59 г.).

Проучен е и витамин Д статусът при болни с PV, в сравнение с контролна група. Установено е, че едва между 9,7% (болни с PV) и 14,5% (контроли) са с препоръчителни нива на витамин Д.

Високо оценявам проведеното проучване на влиянието на еднонуклеотидните полиморфизми върху витамин Д статуса. Проучени са:

- Алелните честоти и генотипното разпределение на SNP при пациенти с PV и контроли;
- Асоциацията между нивото на серумния серумния 25(OH)D и полиморфизмите в изследваната популация;
- Сравнение на индивидите с тежък дефицит/недостатъчност на витамин Д и тези с достатъчност/препоръчителни нива на витамин Д по отношение на SNP;
- Сравнение на индивидите с тежък дефицит на витамин Д с всички останали индивиди по отношение на SNP.

В дисертационния труд е проучено и влиянието на някои антропометрични, демографски и други фактори, влияещи върху витамин Д статуса, като пол, възраст, ИТМ, тютюнопушене, физическа активност и др. Установено е, че жените сигнификантно по-често от мъжете се наблюдава тежък дефицит/недостатъчност на витамин Д в сравнение с мъжете. Не е установено наличието на значимо влияние на тютюнопушенето, ИТМ и физическата активност върху витамин Д статуса.

Определени са и факторите с прогностично значение за витамин Д статуса. Установено е, че наличието на PV се отхвърля като фактор с прогностично значение, докато женският пол е свързан с близо три пъти по-голяма вероятност за ниско серумно ниво на витамин Д, а наличието на хронично системно заболяване увеличава този шанс над два пъти.

3.5. Обсъждане

Обсъждането е направено задълбочено и компетентно. В него аналитично се съпоставят получените собствени резултати с наличните данни от литературата.

3.6. Изводи.

Изводите отразяват адекватно получените резултати. Нямам забележки към начина, по който са формулирани.

3.7. Приноси

Приносите в дисертационния труд на д-р Цокева са както с научен, така и с приложен характер.

Някои от по-съществените приноси са:

- За пръв път в България е проведено проучване на употребата на ХД при болни с PV;
- За пръв път в България е проучен и сравнен витамин Д статуса на болни с PV и контроли;
- За пръв път в България е проучено влиянието на генетични полиморфизми *CYP2R1 + 14893332G/A (rs10741657)* и *GC+17752617T/G (rs7041)* върху витамин Д статуса
- Обоснована е необходимостта от повишено внимание на лекарите към употребата на ХД при хоспитализирани болни с оглед безопасното им приложение.

3.8. Научна продукция, свързана с дисертационния труд

Д-р Цокева е представила списък с общо 3 публикации, свързани с дисертационния ѝ труд, **една от които е в реномирано чуждестранно научно списание с IF** (Int J Clin Pharmacol Ther. 2021; 59(2):116-126. (SJR₂₀₂₁=0,36 ; IF₂₀₂₁=0.976; Q₃). Д-р Цокева участвала с научни съобщения на общо 5 национални и чуждестранни научни форума. Участвала е и в разработването и провеждането на 2 научни проекта, като в единия от които е била ръководител на проекта.

3.9. Наукометрични показатели

Таблица 1. Минимални изисквани точки по групи показатели за различните научни степени и академични длъжности:

Минимални изисквания:			Наукометрични показатели на д-р Цокева:
Група от показатели	Съдържание	Доктор	
А	Показател 1	50	50
Г	Показатели от 5-9	30	32,5

3.10. Автореферат

Авторефератът е написан на 61 страници и включва 18 таблици и 18 фигури. Структуриран е съгласно изискванията, като включва въведение, цел и задачи, материал и методи, резултати, дискусия, изводи, приноси, приложения и списък с научни трудове, свързани с дисертационния труд и резюме на английски език.

3.11. Критични бележки

По същество нямам критични бележки към представения за рецензия дисертационен труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на д-р Живка Цокева съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ, както и на допълнителните изисквания към научната и преподавателската дейност на кандидатите за придобиване на научна степен и за заемане на академични длъжности на ТрУ – Стара Загора.

Имайки предвид обширните и актуални познания на д-р Цокева по разработения от нея научен труд, ясно очертани в представения литературния обзор, адекватно планираните и прецизно проведени научни изследвания, точното представяне и аналитичното обсъждане на получените резултати, предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен “Доктор“ на д-р Живка Иванова Цокева по докторска програма: Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия), професионално направление: 7.1 Медицина, Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт.

София,
17.10.2022 г.

Рецензент:


Проф. д-р Емил Гачев, дм



REVIEW

By Prof. Dr. Emil Gatchev, MD, PhD

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

External Member of the Scientific Jury, appointed by Order № 2803/13.09.2022 of the Rector of Trakia University, Stara Zagora Assoc. Prof. D. Yarkov, DVM, PhD

Professional area: 7.1 Medicine

Doctoral program: „Pharmacology (incl. Pharmacokinetics and Chemotherapy) “

Author: Dr. Zhivka Ivanova Tsokeva

Type of doctoral study: Free doctoral study

Institution: Department of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Trakia University, Stara Zagora

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

Scientific supervisor: Assoc. Prof. Dr. Maria Ganeva, MD, PhD

Scientific advisor: Prof. Dr. Svetlana Dimitrova, MD, PhD

1. Documents submitted by the PhD student related to the dissertation

- CV in European format
- Application by the PhD student for admission to public defense procedure
- Protocol №97 from the extended council of the Department of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology dated 08.07.2022
- Dissertation work
- Abstract of the dissertation
- List of publications on the topic of the dissertation
- List of participations in scientific forums
- Reference from the central library of Trakia University, Stara Zagora
- Order № 2803/13.09.2022 of the Rector of Trakia University, Stara Zagora for the constitution of the scientific jury for the public defense procedure

I have no remarks or comments on the submitted documents.

2. Brief biographical data of the candidate regarding the procedure.

Dr. Zhivka Tsokeva has graduated at Trakia University, Stara Zagora in 1997 with acquired qualification "Master of Medicine". In 1998 she practised as a district pediatrician in the Municipal Hospital in the town of Tvarditsa. From 1998 onwards Dr Tsokeva is Assistant Professor at the Section of Pharmacology of the Faculty of Medicine, Trakia University, Stara Zagora. In 2003 she acquired a specialty in pharmacology. In 2005 she was appointed as a Senior Assistant Professor and in 2009 as a Chief Assistant Professor at the Section of Pharmacology in the Faculty of Medicine, Trakia University, Stara Zagora. Since 2005 to the present she is Assistant Professor at the Section of Pharmacology of the Faculty of Medicine, Trakia University, Stara Zagora.

3. Structure of the dissertation work

The submitted dissertation is written on 181 standard pages, illustrated with 28 figures and 32 tables. The bibliography includes 343 literature sources, of which 15 are in Cyrillic and 328 in Latin. The dissertation work is classically structured including introduction - 2 pages, literature survey - 46 pages, aim and tasks - 1 page, materials and methods - 15 pages, results – 43 pages, discussion - 25 pages, conclusions – 1 page, contributions – 1 page, appendices – 8 pages; bibliography – 31 pages, list of scientific papers related to the dissertation – 1 page.

3.1. Literature survey

The submitted literature survey is written with high competence, in a very good writing style and shows the excellent knowledge of the doctoral student of the research subject. I consider the "Legal claims of dietary supplements" section to be very informative, as I believe that there is ignorance on this issue both on the part of medical specialists and on the part of patients. I would especially like to note the detailed description of the legislative aspects of dietary supplements (DS) production and distribution in the EU, as well the lack of a full harmonization in this respect. The potential risk associated with the use of DS is described in detail (serious adverse reactions and interactions with drugs). This risk is largely overlooked by both medical professionals and patients. The literature survey also includes a detailed description of the vitamin D status and the factors that influence it.

3.2. Aim and tasks

The aim of the dissertation is to examine the use of DS in hospitalized patients with psoriasis vulgaris (PV) and some factors influencing vitamin D status in hospitalized and ambulatory patients with PV.

The aim of the dissertation is correctly formulated.

The main tasks to be solved logically originate from the goal stated in the dissertation:

- To study the use of DS in hospitalized patients with PV and of some factors affecting vitamin D status in hospitalized and outpatients with this disease;
- To study the use of DS and factors that affect it in patients with skin diseases, in particular with PV;
- Clinical selection of hospitalized and outpatients with PV and formation of appropriate control group of individuals without skin disease for the detection of the serum levels of 25(OH)D;
- Measurement and comparison of serum 25(OH)D concentrations in patients with PV and control individuals;
- Analysis of the influence of the severity and the duration of PV on the serum concentration of 25(OH)D;
- Genotyping of polymorphisms *CYP2R1+14893332G/A Pro→Leu* (rs10741657) и *GC+17752617T/G Asp→Glu* (rs7041) and analysis of the effect of these genetic polymorphisms on vitamin D status;
- Analysis of the influence of some demographic, anthropometric, genetic, health and lifestyle factors on vitamin D status.

The assigned tasks are precisely defined and contribute for achieving the goal of the dissertation.

3.3. Materials and methods

The scientific research related to the dissertation work is conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the WMA on ethical principles for medical research involving human subjects. The separate stages of the study are approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Trakia University, Stara Zagora.

In the development of the dissertation Dr. Tsokeva has used the following methods:

Methods of collecting primary empirical information:

- The use of DS is studied involving overall 377 patients. The study is conducted using a specially designed and validated anonymous questionnaire consisting of 28 questions divided into 6 sections;
- Some factors influencing the vitamin D status in patients with PV are studied performing a structured interview of patients with PV and control individuals in order to collect demographic, anthropometric, health data and data related to the lifestyle and nutrition.

Clinical and diagnostic methods:

- Clinical examination and calculation of PASI in patients with PV;
- Estimation of the Body Mass Index in patients with PV and control subjects.

Laboratory methods:

- Measurement of serum concentration of 25(OH)D in patients with PV and control individuals using electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA);
- DNA extraction from venous blood of patients with PV and controls;
- Genotyping of patients with PV and control subjects regarding polymorphisms of *CYP2R1* and *GC* genes.

Statistical methods:

- Statistical processing of data is performed using a software package IBM SPSS Statistics, v 19.0. A p-value < 0.05 is considered statistically significant to reject the null hypothesis. The following statistical tests are used:
 - test for the assessment of normality of the distribution (Kolmogorov-Smirnov or Shapiro-Wilk);
 - test for comparison of means of continuous variables (Student's t-test or Mann-Whitney U-test);

- test for the assessment of categorical variables (Fisher's exact test or chi-square test);
- correlation analysis for linear relationship between quantitative variables with calculation of Spearman's correlation coefficient;
- Odds ratios are calculated in the analysis of the distribution of genotypes.

3.4. Results

The results are presented systematically and neatly being illustrated with 28 figures and 32 tables. The statistical processing of the results is done with competence.

The use of DS in patients with PV is studied. From 377 patients with skin diseases involved in the study, 151 are patients with severe forms of PV. The use of 1 or more DS in the previous year is established in 68.2%. Commonly used DS are established to be vitamins/minerals (45.5%) and there is no statistically significant difference in the use of DS in patients with other skin diseases (66.8%). In the opinion of the patients the main reason for DS intake is to stimulate immunity (41.7%), followed by the desire to supplement the diet (32%) and to reduce adverse reactions to drugs (14.6%).

The studied attitude of patients regarding the usefulness and safety of DS is a very significant result obtained in the process of the development of the dissertation: more than 40% of patients with PV and 41.8% of patients with other skin diseases "agree or somewhat agree" with the statement that DS are safe and even beneficial (61.9%) for human health. The main source of information about DS is established - in about 50% of cases information is derived from the medical specialists. At the same time, about 60% of the respondents declare willingness to discuss the use of DS with medical specialists. It is worrying to observe that a considerable part of the patients (about 40%) are reluctant to discuss DS intake with medical specialists. This fact is associated with an increased risk of unwanted DS-drugs interactions.

Some socio-demographic, anthropometric, health and lifestyle characteristics of DS users are studied in the dissertation work. Statistically significant differences are found in the use of DS depending on gender (mostly in men), body weight (mostly in overweight patients) and age groups (mostly in the group 25-59 years).

The vitamin D status in patients with PV is studied compared to a control group. A recommended level of vitamin D is established in only 9,7% (PV patients) and 14,5% (control individuals).

I highly appreciate the study conducted on the influence of SNPs on vitamin D status including:

- Allelic frequencies and genotype distribution of studied SNPs in patients with PV and control individuals;
- The association between serum 25(OH)D levels and the polymorphisms in the studied population;
- A comparison of individuals with severe deficiency/insufficiency of vitamin D and individuals with sufficiency/recommended levels of vitamin D regarding the SNPs;
- A comparison of individuals with severe deficiency of vitamin D and all other individuals regarding the SNPs.

The influence of some anthropometric, demographic and other factors as gender, age, body mass index, tobacco smoking, physical activity etc. on vitamin D status are studied in the dissertation work. It is found that vitamin D severe deficiency/insufficiency is more common in females than in males. There is no significant influence of tobacco smoking, body mass index and physical activity on the vitamin D status.

Factors of prognostic significance for the vitamin D status are determined. The presence of PV is rejected as a prognostic factor while female gender is associated with an approximately 3-fold higher probability for low serum vitamin D level and the presence of a chronic systemic disease increases this chance more than twice.

3.5. Discussion

The discussion is thoroughly and competently done. It analytically compares the own results obtained with the available literature data.

3.6. Conclusions

The conclusions adequately reflect the results obtained. I have no remarks as to the way they are formulated.

3.7. Contributions

The contributions of Dr. Tsokeva's dissertation work are both of scientific and applied nature.

Some more substantial contributions are:

- For the first time in Bulgaria, a study on the use of DS in patients with psoriasis is conducted;
- For the first time in Bulgaria, the vitamin D status in patients with PV is studied and compared to controls;
- For the first time in Bulgaria the influence of genetic polymorphisms *CYP2R1+14893332G/A* (rs10741657) и *GC+17752617T/G* (rs7041) on vitamin D status is studied;
- Considering the safe use of DS the need for greater attention of doctors regarding the use of DS in hospitalized patients is justified.

3.8. Scientific production related to the dissertation

Dr. Tsokeva has submitted a list of 3 publications in relation with her dissertation work one of which is in a reputable foreign journal with IF (Int J Clin Pharmacol Ther 2021; 59(2):116-126. (SJR₂₀₂₁=0,36; IF₂₀₂₁=0.976; Q₃). Dr. Tsokeva participated with scientific reports in a total of 5 national and foreign scientific forums. She participated in the development and implementation of 2 scientific projects, being the leader of one of them.

3.9. Scientometric indicators

Table 1. Minimal number of scientometric points by groups of indicators for various scientific degrees and positions.

Minimal requirements			Scientometric indicators of Dr. Tsokeva
Group of indicators	Content	Doctor	
A	Indicator 1	50	50
Group of indicators			
G	Indicators 5-9	30	32,5

3.10. Abstract of the dissertation

The abstract of the dissertation is written on 61 pages and includes 18 tables and 18 figures. It is structured according to the requirements and consists of introduction, aim and tasks, material and methods, results, discussion, conclusions, contributions, appendices, and list of publications related to the dissertation and summary in English.

3.11. Critical remarks

I have no essential critical remarks on dissertation work submitted for review.

CONCLUSION:

Dr Zhivka Tsokeva`s dissertation work contains scientific and practical results that represent an original contribution to science and meet the requirements of the The Law for the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria (LDASRB), the Regulations for its application, and the additional requirements regarding the scientific and educational activities of the candidates for scientific degrees and academic positions at Trakia University, Stara Zagora.

Considering the extensive current knowledge of Dr Tsokeva on the dissertation she has worked out that is evident from the presented literature survey, the adequately planned and precisely carried our scientific investigations, and the accurate presentation and analytical discussion of the obtained results, I propose to the respected scientific jury to award the “PhD” educational and scientific degree to Dr Zhivka Tsokeva in the doctoral program „Pharmacology (incl. Pharmacokinetics and Chemotherapy)“, professional area: 7.1 Medicine, Field of higher education: 7. Healthcare and sports.

Sofia,

17.10.2022

Reviewer:

Prof. Dr Emil Gatchev, MD, PhD