

ТРАКИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СТАРА ЗАГОРА
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
Катедра “Физиология, патофизиология и фармакология”



Д-Р ЖИВКА ИВАНОВА ЦОКЕВА

**ПРОУЧВАНЕ НА УПОТРЕБАТА НА ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ
И НА НЯКОИ ФАКТОРИ, ПОВЛИЯВАЩИ ВИТАМИН Д
СТАТУСА ПРИ БОЛНИ С ПСОРИАЗИС ВУЛГАРИС**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**на дисертационен труд
за присъждане на ОНС „Доктор“**

Научна специалност: Фармакология
(вкл. фармакокинетика и химиотерапия)
Професионално направление: 7.1. Медицина
Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Научен ръководител: доц. д-р Мария Ганева, дм
Научен консултант: проф. д-р Светлана Димитрова, дм

Научно жури:

1. Проф. д-р Дамянка Петева Гетова-Спасова, дмн
2. Проф. д-р Емил Милчев Гачев, дм
3. Проф. д-р Румен Павлов Николов, дм
4. Проф. д-р Ирена Манолова Манолова-Василева, дм
5. Проф. д-р Анелия Миланова Кондева, дмн

Стара Загора, 2022

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

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насочен за официална защита на разширено заседание на катедрен съвет на Катедра „Физиология, патофизиология и фармакология” на Медицински факултет при Тракийски университет – Стара Загора, състоял се на 08.07.2022г.

Дисертационния труд предстои да бъде защитен пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Дамянка Петева Гетова-Спасова, дмн
2. Проф. д-р Емил Милчев Гачев, дм
3. Проф. д-р Румен Павлов Николов, дм
4. Проф. д-р Ирена Манолова Манолова-Василева, дм
5. Проф. д-р Анелия Миланова Кондева, дмн

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на от часа в Академична зала на Медицински факултет, Стара Загора.

Материалите по защитата са публикувани на интернет старницата на Тракийски Университет – Стара Загора и са на разположение в канцеларията на „Научен отдел” на Медицински факултет – Стара Загора.

СЪДЪРЖАНИЕ

I.	ВЪВЕДЕНИЕ	5
II.	ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	7
III.	МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	8
IV.	РЕЗУЛТАТИ	15
V.	ДИСКУСИЯ	45
VI.	ИЗВОДИ	50
VII.	ПРИНОСИ	51
VIII.	ПРИЛОЖЕНИЯ	52
IX.	ТРУДОВЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	60
X.	РЕЗЮМЕ НА АНГЛИЙСКИ ЕЗИК	61

СПИСЪК НА ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

На кирилица:

В/М	- витамини и/или минерали
НР	- нежелани реакции
ПХД	- потребители на хранителни добавки
РХД	- растителни хранителни добавки
ХД	- хранителна добавка

На латиница:

BMI	- Body mass index
CVI	- Content validity index
DBP	- Vitamin D binding protein
ECLIA	- Electrochemiluminescence immunoassay
EPIC	- European Prospective Investigation Into Cancer
GWAS	- Genome Wide Association Study
He	- Expected heterozygosity
Ho	- Observed heterozygosity
I-CVI	- Relevancy of individual items
PASI	- Psoriasis Area and Severity Index
PCR	- Polymerase chain reaction
RFLP	- Restriction fragment length polymorphism
rs7041	- Single-nucleotide polymorphism in <i>GC</i> gene
rs10741657	- Single-nucleotide polymorphism in <i>CYP2R1</i> gene
SNP	- Single-nucleotide polymorphism
S-CVI	- Relevancy of the overall questionnaire
S-CVI/Ave	- Average CVI
S-CVI/UA	- Content validity index based on the universal agreement
25(OH)D	- 25-hydroxyvitamin D (calcidiol)
25(OH)2D	- 25-dihydroxyvitamin D (calcitriol)

ВЪВЕДЕНИЕ

Хранителните добавки (ХД) са концентрирани източници на вещества с хранителен или физиологичен ефект, предназначени да допълват нормалната диета. Те се предлагат като таблетки, капсули, на прах и в други дозирани форми. През последните десетилетия се забелязва нарастваща употреба на ХД в световен мащаб. Една от основните причини за широката употреба на тези продукти е увереността на потребителите, че ХД са безвредни поради натуралния им произход. С разширяване на употребата на ХД се натрупват доказателства за възможни рискове, свързани с техния прием. Нарастват данните за нежелани реакции (НР) към ХД, както и за нежелани взаимодействия между ХД и лекарства. Тези данни изискват внимание от страна на медицинската общност и налагат нуждата от по-добра комуникация между лекари и пациенти по отношение употребата на ХД с оглед безопасността на пациента. Установено е влиянието на множество здравни, антропометрични, социодемографски и свързани с начина на живот и хранене фактори върху употребата на ХД. Връзката между диетата и здравето на кожата е добре известна, което предполага, че ХД са популярни сред пациентите с кожни заболявания и в частност с psoriasis vulgaris (PV).

Витамин Д (калциферол) е добре известен с ефектите си върху калциево-фосфатната обмяна. Натрупват се убедителни доказателства, че витамин Д и неговите метаболити играят роля в регулацията на множество други физиологични процеси, простиращи се извън костната хомеостаза. Описани са имуномодулаторни, метаболитни, кардиопротективни и други плейотропни ефекти на витамин Д. Концентрацията на серумния 25-хидроксивитамин Д (25(OH)D) се използва като лабораторен показател за оценка на човешкия витамин Д статус. Според установеното ниво на серумния 25(OH)D се различават тежък дефицит, недостатъчност, достатъчност и препоръчително ниво на витамина. Ниското серумно ниво на витамин Д, включващо тежък дефицит и недостатъчност на витамина е широко разпространен проблем с потенциално значение за човешкото здраве. Намалено ниво на витамин Д е установено при редица аутоимунни, сърдечно-съдови, метаболитни и злокачествени заболявания. Човешкият епидермис е естествен източник на витамин Д, но и таргет за неговото действие. Физиологичните ефекти на витамин Д върху кожата са свързани с влияние върху

диференциацията, пролиферацията и апоптозата на кератиноцитите. Установена е ролята на витамин Д върху клиничното протичане на различни кожни заболявания, включително и псориазис. PV е мултифакторно заболяване с генетична предиспозиция и хронично-рецидивиращ ход, което засяга предимно кожата и ставите. Кожните прояви на заболяването се съпътстват от различни системни увреждания, сред които основно място заемат сърдечно-съдовите и метаболитни нарушения, което дава основание PV да се разглежда като системно заболяване. Както PV, така и съпътстващите го коморбидни състояния често са асоциирани с ниско серумно ниво на 25(OH)D. Човешкият витамин Д статус зависи от влиянието както на ендогенни, така и на външни фактори, свързани с географско местоположение и околна среда, начин на живот и хранене и други. Интериндивидуалните различия във витамин Д статуса, наблюдавани при хора, живеещи при сходни условия насочват вниманието към значението на определени генетични полиморфизми за човешкия витамин Д статус. Данните за витамин Д статуса на пациенти с PV разширяват познанията относно патогенезата на заболяването и потенциалните ползи от приложението на витамин Д при пациенти с това заболяване. Познаването на факторите, влияещи върху серумното ниво на витамин Д при болни с псориазис допринася за прогнозиране на риска от ниско серумно ниво на витамина и на нуждата от витамин Д суплементация при отделни групи пациенти с PV. Данните за употребата на ХД при пациенти с кожни заболявания, в частност с PV показват нагласата на пациентите към употребата на тези продукти и са полезни при разработването на препоръки за рационална суплементация с ХД, в частност с витамин Д, при подходящи пациенти.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

I. ЦЕЛ: Да се проучи употребата на ХД при хоспитализирани болни с psoriasis vulgaris и на някои фактори, повлияващи витамин Д статуса при хоспитализирани и амбулаторни болни с това заболяване.

II. ЗАДАЧИ:

- 1). Да се разработи и валидира въпросник за проучване на употребата на ХД при болни с кожни заболявания, в частност с PV.
- 2). Да се проучи употребата на ХД и факторите, които я повлияват при болни с кожни заболявания, в частност с PV:
 - да се установи каква част от болните приемат ХД
 - да се установят най-често използваните видове ХД
 - да се установят най-честите причини за употреба на ХД
 - да се проучи мнението на пациентите относно безопасността и полезността на ХД
 - да се установи нагласата на пациентите за комуникация с медицински лица относно употребата на ХД
 - да се анализират и сравнят социодемографските, антропометричните, здравните и свързани с начина на живот и хранене характеристики на потребителите на ХД с PV и с друго кожно заболяване
- 3). Да се направи клиничен подбор на хоспитализирани и амбулаторни болни с PV и да се формира подходяща контролна група от лица без кожни заболявания за определяне на серумните нива на 25(OH)D.
- 4). Да се изработи анкетна карта и да се проведе индивидуално интервю с пациентите с PV и контролите за събиране на демографски, антропометрични, здравни и свързани с начина на живот и хранене данни.
- 5). Да се измерят и сравнят серумните концентрации на 25(OH)D на болни с PV и съответните контроли.
- 6). Да се анализира влиянието на тежестта и давността на PV върху концентрацията на серумния 25(OH)D.
- 7). Да се осъществи генотипиране по отношение на еднонуклеотидни полиморфизми *CYP2R1+14893332G/A Pro→Leu (rs10741657)* и *GC+17752617T/G Asp→Glu (rs7041)* и да се анализира влиянието им върху витамин Д статуса.
- 8). Да се анализира влиянието на някои демографски, антропометрични, генетични, здравни и свързани с начин на живот фактори върху витамин Д статуса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследванията, свързани с настоящия труд са съобразени с Декларацията от Хелзинки относно етичните принципи при провеждане на биомедицински изследвания върху хора и с етичните закони в Република България и са получили положителни рецензии от Комисията по академична и професионална етика при МФ, ТрУ, гр. Ст. Загора относно етичните аспекти на проекти, свързани с дисертационния труд.

А. ИЗСЛЕДВАНИ ГРУПИ

1. Проучване на употребата на ХД при хоспитализирани болни с кожни заболявания, в частност с PV

Проспективно проучване на употребата на ХД чрез пряка анонимна анкета с участието на 377 пациенти: 217 (57.6%) жени и 160 (42.4%) мъже, от които 151 (40.1%) са болни с PV. Включени са когнитивно стабилни пациенти на възраст от 18 до 82 г., хоспитализирани в Клиника по кожни и венерични болести, УМБАЛ „Проф. д-р Ст. Киркович“, гр. Ст. Загора през периода октомври 2018 – март 2020 година.

2. Проучване на някои фактори, повлияващи витамин Д статуса при болни с PV

Проспективно проучване, проведено през есенно-зимния период (ноември - март) на 2019 и 2020 година. Включени са болни с PV и контроли, разпределени в две групи:

Група 1 (експериментална) се състои от 62 хоспитализирани или амбулаторни болни с хистологично доказан PV, приети или консултирани в Клиниката по кожни и венерични болести, УМБАЛ „Проф. д-р Ст. Киркович“, гр. Ст. Загора. От тях 39 са мъже (62.9%), а 23 жени (37.1%) на възраст от 18 до 69 години.

Изключващи критерии:

- Възраст под 18 години
- Прием на лекарства или ХД, съдържащи витамин Д в момента или по време на предходните 3 месеца
- Провеждане на фототерапия или таласотерапия през предходните 3 месеца
- Лечение с аналози на витамин Д за локално приложение
- Пустулозен псориазис
- Бременност
- Доказано неопластично заболяване
- Диагностицирано хронично психично разстройство (психоза) или нарушено съзнание

Група 2 (контролна), включва 62 доброволци без кожни заболявания, съответни по пол и възраст (± 1 година) на болните с PV: 39 мъже и 23 жени на възраст от 18 до 69 години. Контролите са подбрани от персонала на Медицински факултет, ТрУ и УМБАЛ „Проф. д-р Ст. Киркович“, гр. Ст. Загора.

Исключващи критерии:

- Възраст под 18 години
- Прием на лекарства или ХД, съдържащи витамин Д в момента или по време на предходните 3 месеца
- Бременност
- Диагностицирано злокачествено заболяване
- Диагностицирано хронично психично разстройство (психоза) или нарушено съзнание

Получено е писмено информирано съгласие от всеки участник в проучването.

Б. МЕТОДИ

I. МЕТОДИ ЗА СЪБИРАНЕ НА ПЪРВИЧНА ЕМПИРИЧНА ИНФОРМАЦИЯ:

1. Пряка анонимна анкета за проучване на употребата на ХД

Разработен е въпросник, чието съдържание е съобразено с целта на проучването и адаптирано към научната литература. Приета е дефиницията за ХД според Европейска директива 2002/46/ЕС. Въпросникът е валидиран от група от петима експерти, оценяващи независимо един от друг уместността на въпросите, използвайки 4-степенна скала на Ликерт със следните възможности: 1=„неуместен“, 2=„донякъде уместен“, 3=„уместен“ и 4=„напълно уместен“. При валидиране на въпросника е определен индекс за валидност на съдържанието (content validity index, CVI) като е оценена уместността на всеки отделен въпрос (I-CVI) и уместността на целия въпросник (S-CVI). Два въпроса, получили I-CVI=0.60 са изключени от окончателната версия на въпросника, съгласно препоръките [Zamanzadeh et al., 2015]. Крайната версия, получена след валидиране на въпросника се състои от 28 въпроса, разпределени в 6 раздела (Приложение №1): 1 - начин на живот и хранене; 2 - здравословно състояние; 3- мнение за безопасността и полезността на ХД; 4- употреба на ХД; 5 –нагласа за комуникация на ПХД с медицински лица относно приема на ХД; 6 - източници на информация за ХД).

2. Структурирано интервю за събиране на антропометрични, демографски, здравни и свързани с начина на живот и хранене данни във връзка с проучване на витамин Д статуса

Проведено е лично структурирано интервю и е попълнена разработена за целта „Карта на пациента” (Приложение №2) или „Карта на контролните лица” (Приложение №3), включващи антропометрични, демографски, здравни и свързани с начина на живот и хранене данни.

II. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧНИ МЕТОДИ

1. Събиране на анамнестични данни от болните с PV.

2. Клиничен преглед на болните с PV за оценка на техния физикален и дерматологичен статус.

2.1. Определяне индекс PASI при болните с PV

За оценка на тежестта на PV на хоспитализираните и амбулаторните болни е определян индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) според Европейския консенсус за определяне тежестта на псориазиса чрез електронен калкулатор [<http://pasi.corti.li/>]. Според стойността на PASI псориазисът е класифициран като заболяване с лека степен на протичане: ($PASI \leq 10$) или със средна до тежка степен на протичане ($PASI \geq 10$).

2.2. Определяне индекс на телесна маса на участниците

Индексът на телесна маса (Body Mass Index, BMI) е определен според уравнението на Quetelet: $BMI = \text{тегло (kg)} / \text{височина (m)}^2$. Според стойността на BMI се различават: поднормено тегло - $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$; нормално тегло - $BMI = 18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$; предзатлъстяване - $BMI = 25.0\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$ и затлъстяване - $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ [WHO. BMI.].

III. ЛАБОРАТОРНИ МЕТОДИ

1. Определяне на серумната концентрация на 25(OH)D при пациенти с PV и контроли чрез електрохемилюминисцентен анализ (ECLIA)

Измерването на серумното ниво на 25(OH)D е осъществено в лаборатория „Бодимед“, гр. Ст. Загора. Използвани са 5 мл венозна кръв, получена чрез венепункция, сутрин на гладно във вакутейнери за серум, съдържащи сепариращ гел (BDVacutainer® SST™ II Advance). Нивото на серумния 25(OH)D е определено чрез анализ ECLIA, използвайки напълно автоматизирана апаратура Roche Elecsys® 2010. Анализът се основава на директна конкуритивна електрохемилюминисцентна имунотехника. Според нивото на серумния 25(OH)D витамин Д статуса се определя като:

- тежък дефицит: $25(OH)D < 10 \text{ ng/ml}$ (25 nmol/l)
- недостатъчност : $25(OH)D = 10\text{-}20 \text{ ng/ml}$ ($25\text{-}50 \text{ nmol/l}$)

- достатъчност: 25(OH)D>20 ng/ml (50 nmol/l)
- препоръчително ниво: 25(OH)D>30 ng/ml (55 nmol/l)

2. Екстракция на геномна ДНК от венозна кръв на пациенти с PV и контроли

Екстракцията на геномна ДНК е проведена в Лаборатория по молекулярна патология, катедра “Обща и клинична патология, съдебна медицина, деонтология и дерматовенерология”- Медицински факултет, ТрУ - Ст. Загора. Използвани са 2 мл венозна кръв, получена чрез венепункция сутрин на гладно, събирана в отделен вакутейнер с адитив EDTA (BD Vacutainer® K2) и съхранявана при -20°C. Екстракцията на ДНК е осъществена чрез търговски китове за колонна хроматография NucleoSpin Blood L, Macherey-Nagel® съобразно инструкциите на производителя. Концентрацията на ДНК (ng/μl) е измерена чрез микрообемен спектрофотометър NanoVue, GEHealthcare®.

3. Генотипиране на болни с PV и контроли по отношение на полиморфизми на гените CYP2R1 и GC

Генотипирането е проведено в Лаборатория за ДНК анализ, катедра “Генетика, развъждане и репродукция”, Аграрен факултет, ТрУ, Ст. Загора.

3.1. Генотипиране по отношение на еднонуклеотидни полиморфизми CYP2R1+14893332G/A Pro→Leu (rs10741657) в екзон 2 на CYP2R1 ген, локализиран в хромозома 11p15.2 и GC+17752617T/G Asp→Glu (rs7041) в екзон 11 на гена GC, локализиран в хромозома 4q12-13

3.1.1. Полимеразна верижна реакция (PCR)

Секвенцията на праймерите, използвани за PCR амплификация на полиморфните региони на изследваните гени е представена в таблица 1.

Таблица 1. Праймери, използвани за PCR амплификация

SNP	Последователност на използваните праймери	
	Forward	Reverse
<i>CYP2R1</i> G/A (rs10741657)	5'-GGGAAGAGCAATGA CATGGA-3'	5'-GCCCTGGAAGACTC ATTTTG-3'
<i>GCT</i> /G (rs7041)	5'AAATAATGAGCAAATGA AAGAAGAC-3'	5'CAATAACAGCAAAGAAAT GAGTAGA-3'

За PCR амплификация е приготвена реакционна смес (Red Taq Master mix, 1.5 mM VWR, Denmark) с общ обем 25 μl. PCR реакциите са проведени на

апарат Doppio gradient/2x48 well plate (WVR) при съответните условия, посочени в таблица 2.

Таблица 2. Условия за PCR амплификация на полиморфния регион на *CYP2R1* и *GC* гени

Етапи	Температура	Време	Брой цикли
<i>CYP2R1</i> G/A (rs10741657)			
Начална денатурация	95°C	5 min.	1
Същинска денатурация	95°C	30 sec.	35
Хибридизация (анилинг)	58°C	45 sec.	
Синтез (елонгация)	72°C	1 min.	
Финална елонгация	72°C	7 min.	
Инкубиране (съхранение)	4°C	∞	1
<i>GC</i> T/G (rs7041)			
Начална денатурация	95°C	5 min.	1
Същинска денатурация	95°C	30 sec.	35
Хибридизация (анилинг)	52.5°C	45 sec.	
Синтез (елонгация)	72°C	1 min.	
Финална елонгация	72°C	7 min.	1
Инкубиране (съхранение)	4°C	∞	1

Агарозните гелове с получените PCR продукти по двата изледвани SNP са наблюдавани на фотодокументационна система MiniBis под UV-светлина чрез трансилюминатор (ECX-15M Bio-Imaging Systems) след оцветяване с 20 000×SimplySaf® (EURx, Poland). Получените продукти са отчетени чрез софтуерна програма Gel Capture. За точно отчитане на дължините на получените фрагменти е използван ДНК еталон - DNA Ladder, 50bp. (GeneRule®, Fermentas).

3.1.2. Рестрикционен (RFLP) анализ за идентификация на генотипа на пациенти с PV и контроли по отношение на полиморфните региони на ген *CYP2R1* и ген *GC*

За провеждане на рестрикцията на получените PCR продукти на ген *CYP2R1* е използван ендонуклеазен ензим *MnI* (BioLabs, New England). Компонентите на реакционната смес са представени в таблица 3. Рестрикцията е проведена в термостат при 37°/16h с последваща инактивация на ензима на 65°C/20 min. Получените рестрикционни фрагменти са разделени чрез електрофореза в 2% агарозен гел.

Таблица 3. Състав на реакционната смес за рестрикция на PCR продукти от изследвания полиморфен регион на гена *CYP2R1*

Компоненти	Исходна концентрация	Крайна концентрация	Краен обем
ddH ₂ O	-	-	9.0 µl
Ne Buffer	10×	1×	5.0 µl
<i>MnII</i>	10 U/µl	5 U/µl	1.0 µl
PCR продукт	-	-	10.0 µl
Общ обем	-	-	25 µl

За провеждане на рестрикцията на получените PCR продукти на *GC* ген е използван ендонуклеазен ензим *HaeIII* (BioLabs®, New England). Съставът на реакционната смес е представен в таблица 4. Процесът на рестрикция е проведен в термостат при 37°/15 min с последваща инактивация на ензима на 80°C/ 20min. Рестрикционни фрагменти са разделени чрез електрофореза в 2% агарозен гел.

Таблица 4. Състав на реакционната смес за рестрикция на PCR продукти от амплификация на полиморфния регион на ген *GC*

Компоненти	Исходна концентрация	Крайна концентрация	Краен обем
ddH ₂ O	-	-	9.0 µl
Ne Buffer	10×	1×	5.0 µl
<i>HaeIII</i>	10 U/µl	5 U/µl	1.0 µl
PCR продукт	-	-	10.0 µl
Общ обем	-	-	25 µl

IV. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Данните са въведени и обработени със софтуерен пакет IBM SPSS Statistics, v.19.0. За ниво на значимост е прието $p < 0.05$. Резултатите са представени чрез цифрови величини, таблици и графики. За обработка на резултати от генотипирането е използвана софтуерна програма POPGENE, v.1.31. Използвани са следните статистически анализи:

Дескриптивна статистика - за описание на участниците като дял (%) от общата група, средна стойност ± стандартно отклонение (mean±SD) или медиана и интерквартилен размах (median, IQR).

Тест на Kolmogorov-Smirnov или Shapiro-Wilk - за оценка на разпределението.

Хи-квадрат тест (chi-square, χ^2) или **точен тест на Fisher (Fisher's exact test)** - за оценка на качествени променливи.

Student's t-test или **Mann-Whitney U тест** - за сравнение на средни стойности на количествени променливи.

Тест на Kruskal-Wallis - за сравнение на медиани и за проверка на равенство на разпределенията между три или повече групи.

Корелационен анализ - за търсене на линейна зависимост между количествени променливи.

Логистичен регресионен анализ - за определяне на фактори с прогностично значение.

Отношение на шансовете (Odds Ratio, OR) - при анализ на генотипното разпределение. Използван е електронен калкулатор (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php).

РЕЗУЛТАТИ

I. ПРОУЧВАНЕ НА УПОТРЕБАТА НА ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ

1. Социодемографски, антропометрични, здравни и свързани с начина на живот характеристики на участниците

Включени са 377 хоспитализирани болни с кожни заболявания: 217 жени (57.6%) и 160 мъже (42.4%) със средна възраст (mean±SD) 46.47±14.86 години. Най-голяма част (n=151; 40.1%) са болни, хоспитализирани по повод на тежко протичащи форми на PV (МКБ L40.0-L40.9), следвани от пациенти (n=106; 28.2%). с тежкопротичащи еритродермии с генерализиран екзантем (МКБ L20-L30; L44). Участниците са стратифицирани в 2 групи: с PV (n=151; 40.1%) и с други кожни заболявания (n=226; 59.9%). Социодемографските, антропометрични, здравни и свързани с начина на живот характеристики на участниците са представени в таблица 5.

Таблица 5. Социодемографски, антропометрични, свързани с начина на живот и здравни характеристики на участниците в проучването

Характеристики	Категории	С псориазис (n, %)	С др. кожни заболявания (n, %)	p
Пол	Мъже	82 (54.3%)	78 (34.5%)	0.001
	Жени	69 (45.7%)	148 (65.5%)	
Възраст (mean±SD)		50.49±14.02	43.79±14.83	0.001*
Професионална заетост	Работещ	97 (62.4%)	164 (72%)	0.09
	Неработещ	54 (35.8%)	62 (27.4%)	
Образование	Висше	49 (32.5%)	74 (32.7%)	0.95
	По-ниска степен	102 (67.5%)	152 (67.3%)	
Семейно положение	Семеен	122 (80.8%)	145 (64.2%)	0.001
	Несемеен	29 (19.2%)	81 (35.8%)	
Телесно тегло	Поднормено	5 (3.3%)	9 (4.0%)	0.55
	Нормално	29 (19.2%)	78 (34.5%)	
	Предзатлъстяване	71 (47.0%)	71 (31.4%)	
	Затлъстяване	46 (30.5%)	68 (30.1%)	
Тютюнопушене	Пушач	77 (51.0%)	110 (48.7%)	1.00
	Непушач	74 (49.0%)	116 (51.3%)	
Спортуване	Не	104 (68.9%)	144 (53.7%)	0.32
	Да	47 (31.1%)	82 (36.3%)	
Самооценка-хранителен режим	Лош	7 (4.6%)	21 (9.3%)	0.03
	Задоволителен	41 (27.2%)	72 (31.9%)	
	Добър	86 (56.9%)	114 (50.4%)	
	Много добър	17 (11.3%)	19 (8.4%)	
Самооценка-	Лошо	16 (10.6%)	17 (7.5%)	0.1

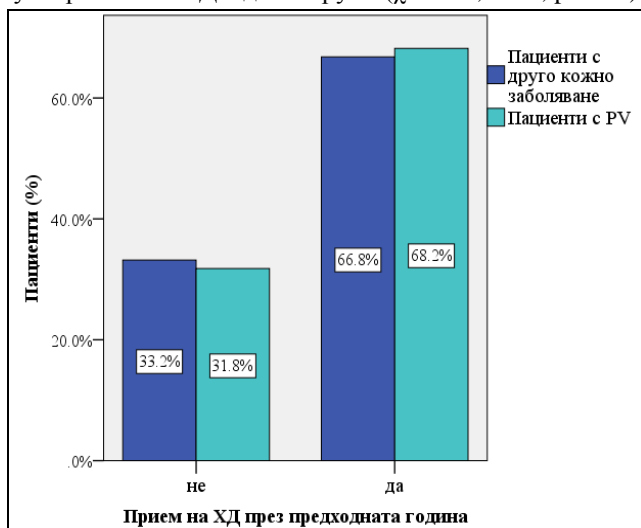
здравословно състояние	Задоволително Добро	118(78.1%) 17 (11.3%)	180 (79.7%) 29 (12.8%)	
Хрон. системно заболяване	Не	105 (69.5%)	158 (69.9%)	0.51
	Да	46 (30.5%)	68 (30.1%)	

За сравнение между участниците с PV и с други кожни заболявания беше използван хи-квадрат тест или * Student's t-тест.

Установени са статистически значими различия между двете групи (таблица 5) в разпределението по пол ($\chi^2=14.51$; $df=1$; $p=0.001$), възраст (t-тест; $p=0.001$), семейно положение ($\chi^2=12.12$; $df=1$; $p=0.001$) и самооценка на хранителния режим ($\chi^2=4.81$; $df=3$; $p=0.03$).

2. Употреба на ХД

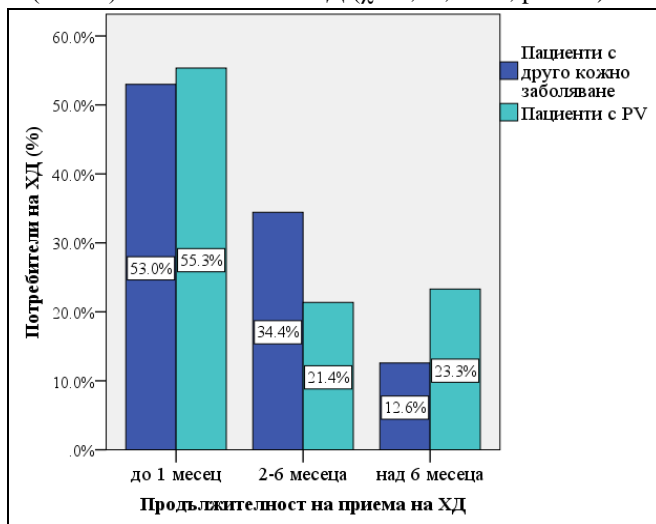
Прием на ХД е отчетен при 103 (68.2%) пациенти с PV и 151 (66.8%) пациенти с други кожни заболявания (фигура 1). Не е установена значима разлика в употребата на ХД в двете групи ($\chi^2=0.80$; $df=1$; $p=0.78$).



Фигура 1. Употреба на ХД при пациенти с PV и с други кожни заболявания. Представен е относителен дял (%) на ПХД във всяка от сравняваните групи (хи-квадрат; $p=0.78$)

ПХД са сравнени според броя на приеманите ХД и продължителността на приема чрез хи-квадрат тест, използвайки 3x2 таблици. Най-голяма част от ПХД с PV ($n=43$; 41.7%) и с други кожни заболявания ($n=58$; 38.4%) са приемали една ХД през предходната година. Не е установена значима разлика в броя на приеманите ХД в сравняваните групи ($\chi^2=10.12$;

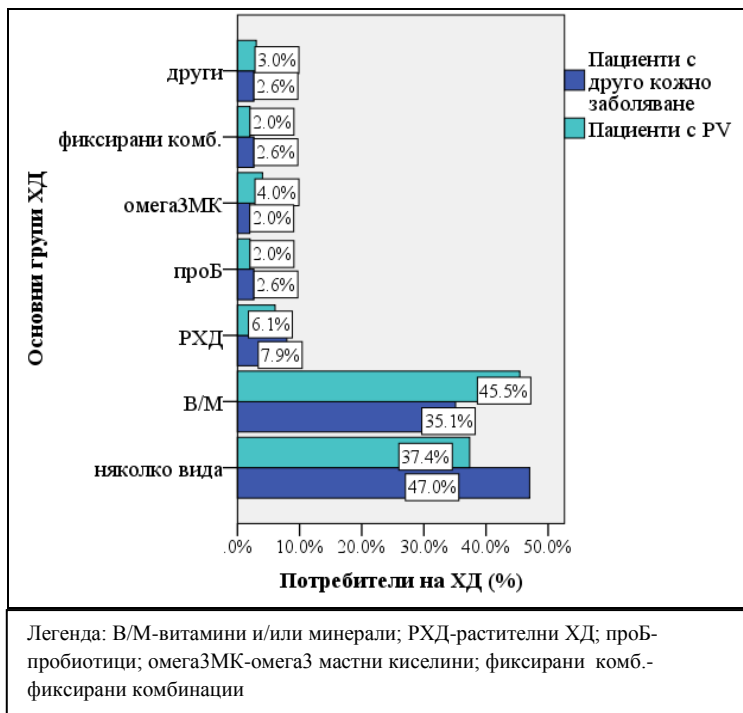
df=2; p=0.60). Повече от половината ПХД с РV (n=57; 55.3%) и с други кожни заболявания (n=80; 53.0%) са приемали ХД за период до 1 месец (фигура 2). Дългосрочна употреба на ХД за период над 6 месеца е установена при значително по-голяма част от ПХД с РV - 24 (23.3%) спрямо 19 (12.6%) от останалите ПХД ($\chi^2=7,81$; df=2; p=0.02).



Фигура 2. Продължителност на приема на ХД. Представен е относителен дял (%) на ПХД във всяка от сравняваните групи, приемали ХД за период до 1 месец, 2-6 месеца и над 6 месеца (хи-квадрат; p=0.02)

Значителна част от всички ПХД (n=245; 96.4%) не са наблюдавали НР към използваните от тях продукти, а само 12 (4.7%) от тях са заменяли предписано лекарство с ХД. Около половината от ПХД с РV (n=52; 50.5%) и в сравняваната група (n=69; 45.7%) са приемали едновременно ХД и лекарства ($\chi^2=0.56$; df=1; p=0.45). Половината от ПХД с РV (n=57; 55.3%) и от останалите ПХД (n=74; 49.0%) са приемали ХД без лекарска препоръка ($\chi^2=0.98$; df=1; p=0.32).

Значителна част от ПХД в изследваната популация са приемали няколко различни вида ХД (фигура 3). Най-широко употребявани в сравняваните групи са витамини и/или минерали (В/М) и растителни хранителни добавки (РХД). Следващо място по употреба заемат омега 3 мастните киселини и пробиотиците.



Фигура 3. Най-често употребявани ХД

Самостоятелна употреба на В/М е установена при 47 (45.5%) от ПХД с PV и при 53 (35.1%) от ПХД в сравняваната група. Най-широко употребявани от болните с PV са витамини В₉ и В₁₂, следвани от витамин С и витамин Д (таблица 6). Магнезий, следван от калций са най-широко употребяваните минерали в сравняваните групи.

Самостоятелна употреба на РХД е съобщена от 6 (6.1%) от ПХД с PV и 12 (7.9%) от тези с други кожни заболявания. Най-често употребявани в двете групи пациенти са РХД, съдържащи *Echinacea*, *Ginkgo biloba* и *Panax ginseng*.

Таблица 6. Най-често употребявани витамини и минерали

Витамини и минерали	Потребители на ХД (n, %)	
	С псориазис (n=103)	С др. кожни заболявания (n=151)
Витамин В ₉ и/или В ₁₂	38 (36.9%)	10 (6.6%)
Витамин С	15 (14.6%)	32 (21.2%)
Витамин D	10 (9.7%)	15 (9.9%)
Други витамини от група В	6 (5.8%)	6 (4.0%)
Витамин А и/или Е	6 (5.8%)	5 (3.3%)
Магнезий	14 (13.6%)	18 (11.9%)
Цинк	0 (0%)	13 (8.6%)
Калций	2 (1.9%)	6 (4.0%)
Селен	2 (1.9%)	3 (2.0%)
Комбинация от минерали	2 (1.9%)	4 (2.6%)
Комбинация от витамини и минерали	21 (20.4%)	35 (23.2%)

Най-честа причина за прием на ХД при болните с PV е “за поддържане на добро общо здравословно състояние”, в частност “за повишаване на имунитета”, посочена от 41.7% от ПХД с PV (таблица 7). От орган-специфичните причини водеща е „за поддържане на кожа, коса и нокти”, следвана от „за поддържане на здравето на кости и стави“.

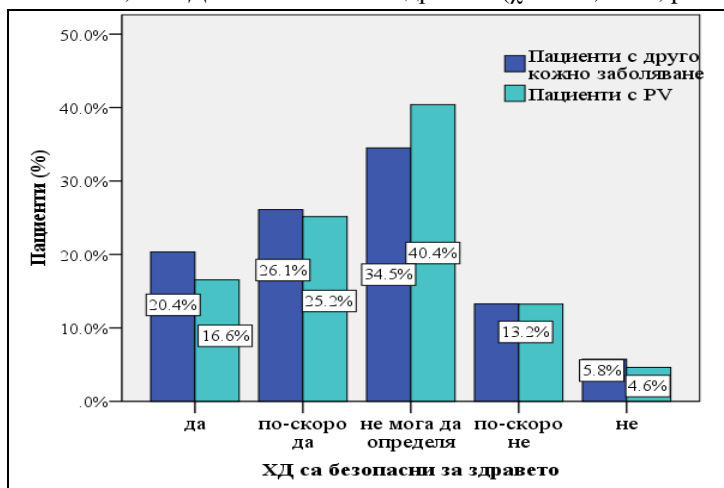
Таблица 7. Причини за употреба на ХД според ПХД с кожни заболявания

Причини за употреба на хранителни добавки	Потребители на ХД	
	С PV n (%)	С др. кожни заболявания n (%)
За поддържане на добро общо здравословно състояние		
Увеличаване на имунитета	43 (41.7%)	96 (63.6%)
Допълване на диетата	33 (32.0%)	44 (29.1%)
Намаляване на нежелани реакции към лекарствата	15 (14.6%)	28 (18.5%)
Допълване на хранителни нужди при спорт	6 (5.8%)	13 (8.6%)
Контрол на телесната маса	6 (5.8%)	6 (4.0%)
Орган – специфични причини		
Поддържане на кожа, коса, нокти	48 (46.6%)	60 (39.7%)
Поддържане на здравето на кости и стави	26 (25.2%)	43 (28.5%)
Подпомагане на функцията на храносмилателната система	17 (16.5%)	20 (13.2%)
Подобряване на съня и настроението	10 (9.7%)	18 (11.9%)
Подпомагане на функцията на сърдечно-съдова система, контрол на холестерола	8 (7.8%)	16 (10.6%)

Подобряване на паметта и вниманието	7 (6.8%)	15 (9.9%)
Подпомагане на функцията на урогениталната система	2 (1.9%)	13 (8.6%)
Намаляване симптомите на менопауза	3 (2.9%)	8 (5.3%)
Подпомагане на организма при алергии	1 (1.0%)	10 (6.6%)
Подпомагане на функцията на очите	2 (1.9%)	7 (4.6%)
Подпомагане на функцията на дихателна система	0 (0%)	5 (3.3%)
Други	2 (1.9%)	3 (2.0%)

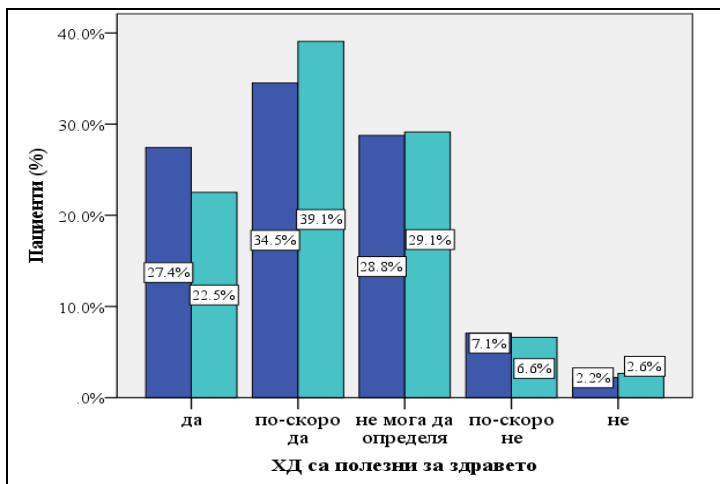
3. Мнение относно безопасността и полезността на ХД

Мнението за безопасността и полезността на ХД е оценено сред всички участници - приемали и неупотребявали ХД. За оценка на степента на съгласие с твърденията, че ХД са полезни и безопасни е използвана 5-степенна скала на Ликерт с категории от „категорично съгласен“ до „категорично несъгласен“ (фигура 4). Над 40% от болните с PV (n=63; 41.8%) и от останалите пациенти (n=105; 46.5%) са „съгласни“ и „по-скоро съгласни“, че ХД са безопасни за здравето ($\chi^2=1.79$; df=4; p=0.78).



Фигура 4. Мнение относно безопасността на ХД. Представен е относителният дял (%) болни с PV и с други кожни заболявания според степента им на съгласие с твърдението, че ХД са безопасни за здравето (χ -квадрат; p=0.78)

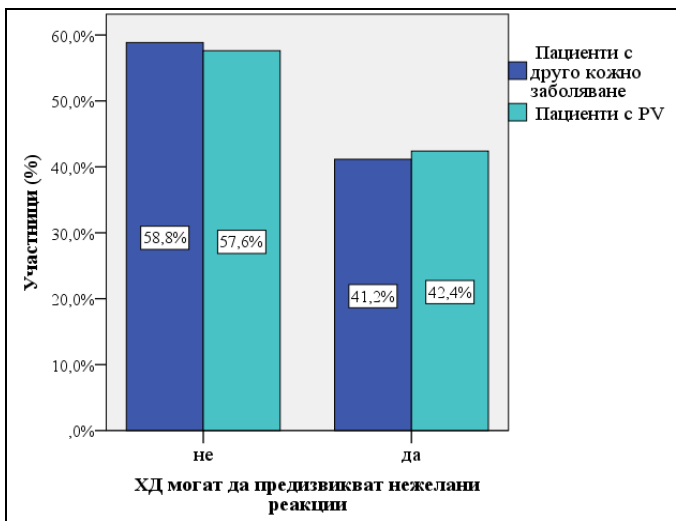
Убежденията относно полезността на ХД са сходни в двете групи (фигура 5) - над 60% от болните с PV (n=93; 61.6%) и от останалите пациенти (n=140; 61.9%) са „съгласни“ или „по-скоро съгласни“, че ХД имат полезен ефект върху човешкото здраве ($\chi^2=1.48$; df=4; p=0.83).



Фигура 5. Мнение относно полезността на ХД. Представен е относителният дял (%) болни с PV и с други кожни заболявания според степента им на съгласие с твърдението, че ХД са полезни за здравето (χ^2 -квадрат; $p=0.83$)

Около половината пациенти с PV ($n=76$; 50.3%) и с друго кожно заболяване ($n=126$; 55.8%) са на мнение, че ХД могат да се използват за лечение на заболявания ($\chi^2=1.44$; $df=4$; $p=0.84$). Над 80% от пациентите с PV ($n=127$; 84.1%) и с други кожни заболявания ($n=188$; 83.2%) са „съгласни“ или „по-скоро съгласни“, че е важно да информират лекарите когато приемат ХД ($\chi^2=2.73$; $df=4$; $p=0.52$). Медицинските лица са основен източник на информацията относно ХД за 51 (49.5%) от ПХД с PV и за 70 (46.4%) от останалите ПХД ($\chi^2=3.33$; $df=5$; $p=0.67$).

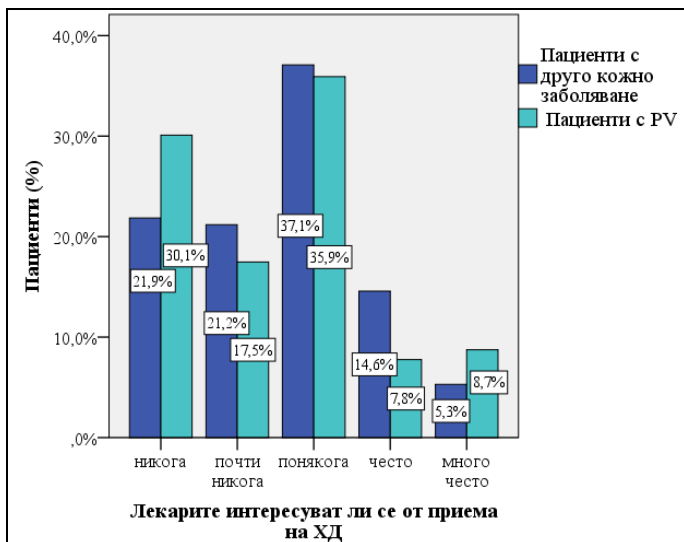
За оценка на степента на удовлетвореност от ефекта на ХД е използвана 5 степенна скала на Ликерт (от „напълно удовлетворен“ до „напълно неудовлетворен“). Повече от половината ПХД в групата с PV заявиха „удовлетвореност“ ($n=20$; 19.4%) и „по-скоро удовлетвореност“ ($n=40$; 38.8%) от ефекта на приеманите продукти. Удовлетвореността на ПХД в сравняваната група е сходна – 39 (25.8%) от тях са „удовлетворени“, а 52 (34.4%) „по-скоро удовлетворени“ от ефекта на ХД ($\chi^2=5.81$; $df=4$; $p=0.21$). Около 60% от участниците във всяка група не знаят, че ХД могат да предизвикват НР (фигура 6) без статистически значима разлика между сравняваните групи ($\chi^2=0.06$; $df=1$; $p=0.81$).



Фигура 6. Относителен дял (%) на пациентите с PV и с други кожни заболявания според информираността им за риска от нежелани реакции към ХД (χ^2 -квадрат; $p=0.81$)

4. Нагласа на ПХД за комуникация с медицинските лица по отношение приема на ХД

Повече от половината ПХД с PV ($n=63$; 61.2%) и с други кожни заболявания ($n=86$; 57.0%) са склонни да информират медицинските лица, че приемат ХД. Нежелание да обсъждат употребата на ХД изразяват 105 (41.3%) от всички ПХД. По-голяма част от тях посочват като основни причини за несподеляне убеждението, че ХД са безопасни ($n=44$; 41.9%) и липсата на интерес от страна на лекарите ($n=34$; 32.4%). Едва 5 (4.8%) отбелязват като причина за несподеляне страха от неодобрение на ХД от страна на лекарите. Не са установени различия в склонността за споделяне ($\chi^2=0.45$; $df=1$; $p=0.50$) и причините за несподеляне между ПХД в сравняваните групи ($\chi^2=6.58$; $df=4$; $p=0.14$). Над 40% от ПХД с PV (47.6%; $n=49$) и от останалите ПХД (43.1%; $n=65$) отбелязват, че „никога“ или „почти никога“ не са били питани за прием на ХД по време на лекарски визити (фигура 7), като установените различия не са статистически значими ($\chi^2=5.59$; $df=4$; $p=0.23$).



Фигура 7. Лекарски интерес към употребата на ХД. Представен е относителен дял (%) на ПХД в сравняваните групи според мнението им за интереса на лекарите към употребата на ХД (хи-квадрат; $p=0.23$)

5. Сравнение между ПХД с PV и с други кожни заболявания по отношение на социодемографски, антропометрични, здравни и свързани с начина на живот характеристики

За определяне на факторите, влияещи върху употребата на добавки ПХД в двете групи са сравнени по някои социодемографски, антропометрични, здравни и свързани с начина на живот характеристики, представени в таблица 8. За анализ на разпределението на категорийните променливи е използван хи-квадрат тест. Силата на асоциацията между 2 променливи е определена чрез коефициенти Phi и V на Cramer. Не е установена статистически значима разлика между ПХД в сравняваните групи според образование ($\chi^2=0.88$; $df=1$; $p=0.77$), тютюнопушене ($\chi^2=0.07$; $df=1$; $p=0.79$), спортуване ($\chi^2=0.60$; $df=1$; $p=0.44$), професионална заетост ($\chi^2=2.47$; $df=1$; $p=0.12$), наличието на хронично системно заболяване ($\chi^2=0.12$; $df=1$; $p=0.74$), самооценката на здравословното състояние ($\chi^2=1.19$; $df=2$; $p=0.55$) и на хранителния режим ($\chi^2=2.14$; $df=3$; $p=0.54$).

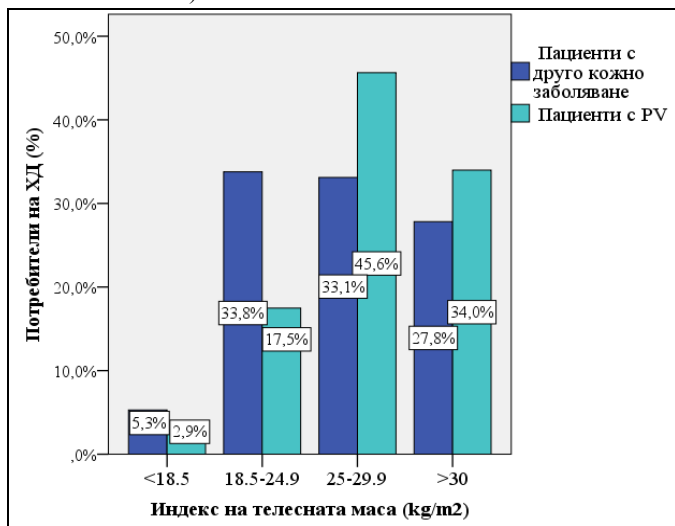
Таблица 8. Социодемографски, антропометрични, свързани с начина на живот и здравни характеристики на ПХД

Характеристики	Категории	ПХД с PV (n, %)	С др. кожни заболявания (n, %)	p
Пол	Жени	44 (42.7%)	105 (69.5%)	0.001
	Мъже	59 (57.3%)	46 (30.5%)	
Възраст (mean±SD)		50.97±14.33	44.54±15.31	0.001*
Възrastови групи	До 24 години	3 (2.9%)	17 (11.3%)	0.03
	25 – 59 години	71 (68.9%)	104 (68.9%)	
	Над 60 години	29 (28.2%)	30 (19.9%)	
Професионална заетост	Неработещ	39 (37.9%)	43 (28.5%)	0.12
	Работещ	64 (62.1%)	108 (71.5%)	
Образование	Висше	37 (35.9%)	57 (37.7%)	0.77
	По-ниска степен	66 (64.1%)	94 (62.3%)	
Семейно положение	Семеен	84 (81.6%)	103 (68.2%)	0.02
	Несемеен	19 (18.4%)	48 (31.8%)	
Телесно тегло	Поднормено	3 (2.9%)	8 (5.3%)	0.02
	Нормално	18 (17.5%)	51 (33.8%)	
	Предзатлъстяване	47 (45.6%)	50 (33.1%)	
	Затлъстяване	35 (34.0%)	42 (27.8%)	
Тютюнопушене	Пушач	46 (44.7%)	81 (53.6%)	0.79
	Непушач	57 (55.3%)	70 (46.4%)	
Спортване	Не	67 (65.0%)	91 (60.3%)	0.44
	Да	36 (35%)	60 (39.7%)	
Самооценка на хранителния режим	Лош	4 (3.9%)	11 (7.3%)	0.54
	Задоволителен	28 (27.2%)	44 (29.1%)	
	Добър	60 (58.3%)	85 (56.3%)	
	Мн. добър/отличен	11 (10.7%)	11 (7.3%)	
Самооценка на здравословното състояние	Лошо	12 (11.7%)	12 (7.9%)	0.55
	Задоволит./добро	78 (75.7%)	122 (80.8%)	
	Мн. добро/отлично	13 (12.6%)	17 (11.3%)	
Хрон. системно заболяване	Не	73 (70.9%)	104 (68.9%)	0.74
	Да	30 (29.1%)	47 (31.1%)	

За сравнение между ПХД в двете групи са използвани хи-квадрат тест и *Student's t-тест

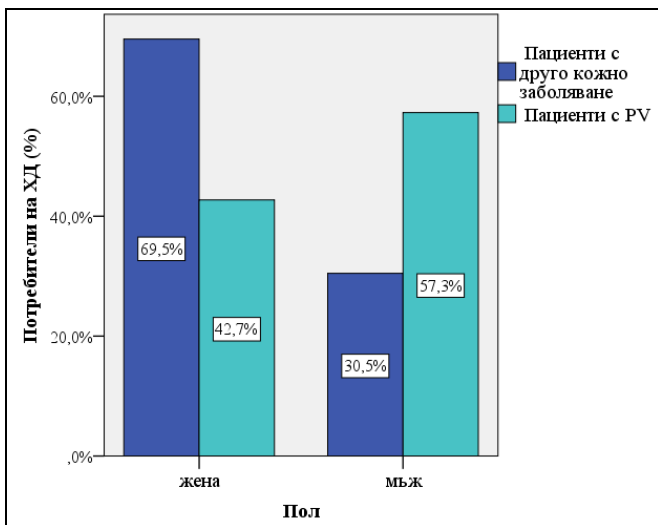
Сигнификантно по-голяма част от ПХД с PV са семейни: 84 (81.6%) спрямо 103 (68.2%) в сравняваната група ($\chi^2=5.61$; $df=1$; $p=0.02$; $\Phi=0.15$). Около 80% от ПХД с PV са с наднормено тегло: 46.5% (n=57) с

предзатлъстяване и 34% (n=35) със затлъстяване (фигура 8). Наднормено тегло е установено при около 60% от ПХД с други кожни заболявания. Установено е сигнификантно влияние на телесното тегло върху приема на ХД със средна сила на асоциация между променливите ($\chi^2=10.07$; $df=3$; $p=0.02$; V на Сramer=0.2).



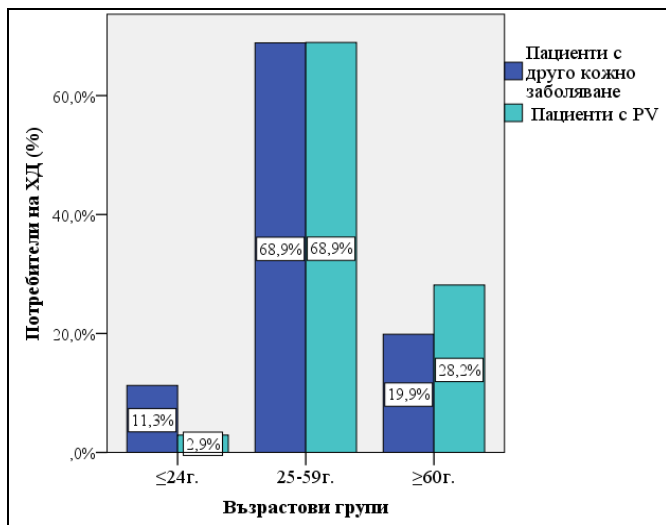
Фигура 8. Сравнение на ПХД според индекс на телесната маса. Представен е относителен дял (%) на ПХД в сравняваните групи, разпределени според телесното им тегло (χ -квадрат; $p=0.02$)

В групата с PV по-голяма част от ПХД са мъже: 57.3% (n=59) спрямо 30.5% (n=46) от ПХД в сравняваната група (фигура 9), като установената зависимост е статистически значима със средна сила на асоциацията между двете променливи ($\chi^2=18.16$; $df=1$; $p=0.001$; $\Phi=0.3$).



Фигура 9. Сравнение на ПХД с PV според пола. Представен е относителен дял (%) на ПХД в сравняваните групи, разпределени по пол (хи-квадрат; $p=0.001$)

За сравнение на средната възраст на ПХД с PV и с други кожни заболявания е използван Student's t-тест. Средната възраст (mean±SD) на ПХД е по-висока в група с PV: 50.97 ± 14.33 г. спрямо 44.54 ± 15.31 г. при ПХД с друго кожно заболяване (Student's t-тест; $p=0.001$). След стратификация на ПХД в 3 възрастови групи (до 24 г., 25-59 г. и над 60 г.) и използване на хи-квадрат тест (3x2 таблици) установихме, че най-голяма част от ПХД в сравняваните групи са на възраст 25-59 години (фигура 10), но във възрастовата група над 60 години по-голяма част от ПХД са с PV ($\chi^2=7.23$; $df=2$; $p=0.03$).



Фигура 10. Сравнение на ПХД според възрастта. Представен е относителен дял (%) на ПХД в сравняваните групи, разпределени според възрастта (хи-квадрат; $p=0.03$)

6. Фактори с прогностично значение за употребата на ХД

Променливите, определени като възможни предиктори за употреба на ХД при болни с PV са подложени на логистичен регресионен анализ. Установени са значими различия между ПХД в сравняваните групи по отношение на пола и възрастта (таблица 9).

Таблица 9. Логистичен регресионен анализ за определяне на факторите с прогностично значение за употреба на ХД при пациентите с PV

Характеристики	Некоригирано OR (95% CI) $p=0.001$	Коригирано OR (95% CI) $p=0.001$
Мъжки пол	3.061 (1.816-5.159) $p=0.001$	3.016 (1.727-5.267) $p=0.001$
Семейни	2.060 (1.126-3.770) $p=0.019$	1.539 (0.791-2.995) $p=0.2$
Възраст-години	1.029 (1.012-1.047) $p=0.001$	1.025 (1.005-1.045) $p=0.02$
Наднормено тегло	2.504 (1.402-4.473) $p=0.002$	1.524 (0.805-2.886) $p=0.2$

При ПХД с PV мъжете са 3 пъти по-често преобладаващият пол (Adjusted OR=3.016; CI=1.727-5.267; $p=0.001$). С напредване на възрастта се увеличава употребата на ХД при болни с PV (Adjusted OR=1.025; CI=1.005-1.045; $p=0.02$).

II. ФАКТОРИ, ПОВЛИЯВАЩИ ВИТАМИН Д СТАТУСА НА БОЛНИ С PV

1. Демографски, антропометрични, здравни и свързани с начина на живот и хранене характеристики на участниците

В проучването са включени 62 хоспитализирани и амбулаторни болни с хистологично верифициран PV и 62 контроли без кожни заболявания, съответни по пол и възраст (± 1 година). Пациентите и контролите са сравнени по основни демографски, антропометрични, здравни и свързани с начина на живот и хранене характеристики, представени в таблица 10. За сравнение на разпределението на качествения променлив е използван хи-квадрат тест. Не е установена статистически значима разлика между пациентите и контролите по отношение на тютюнопушене ($\chi^2=3.40$; $df=1$; $p=0.07$), употреба на алкохол ($\chi^2=0.48$; $df=1$; $p=0.49$) и чувствителност на кожата към слънцеизлагане ($\chi^2=1.93$; $df=2$; $p=0.38$). Употреба на ХД ($\chi^2=7.27$; $df=1$; $p=0.007$), ниска физическа активност ($\chi^2=7.27$; $df=1$; $p=0.007$) и работа на открито ($\chi^2=7.27$; $df=1$; $p=0.007$) са установени при сигнификантно по-голяма част от пациентите с PV. Само двама участници са вегетарианци и се различават от обичайния за популацията хранителен режим, поради което данните за начина на хранене са изключени от анализа. Менопауза е отбелязана при 13 от жените с PV и 13 от жените в контролната група. Наличие на хронично системно заболяване е отбелязано при 33 (53.2%) от пациентите с PV и при 10 (16.1%) от контролите ($\chi^2=18.83$; $df=1$; $p=0.001$). Водещо място заемат болестите на органите на кръвообращението (МКБ I00-I99) и болестите на ендокринната система, разстройства на храненето и на обмяната на веществата (МКБ E00-E90). Средната стойност на BMI (median, IQR) е значимо по-висока в групата с PV: 30.15 kg/m² (26.95-34.95) спрямо 25.96 kg/m² (24.13-27.85) в контролната група (Mann-Whitney U тест; $p=0.001$). При стратифициране на участниците в групи с нормално тегло, предзатлъстяване и затлъстяване и използване на хи-квадрат тест (3x2 таблица) е установено, че броят на участниците с наднормено тегло е по-висок в групата с PV ($\chi^2=20.02$; $df=2$; $p=0.001$).

Таблица 10. Демографски, антропометрични, здравни и свързани с начина на живот и хранене характеристики на участниците

Характеристики	Категории	Пациенти с PV (n, %)	Контроли (n, %)	p
Пол	Мъже	39 (62.9%)	39 (62.9%)	-
	Жени	23 (37.1%)	23 (37.1%)	
Възраст	Под 65г.	57 (91.9%)	59 (95.2%)	-
	Над 65г.	5 (8.1%)	3 (4.8%)	
Телесно тегло	Нормално	10 (16.1%)	23 (37.1%)	0.001
	Предзатлъстяване	20 (32.3%)	30 (48.4%)	
	Затлъстяване	32 (51.6%)	9 (14.5%)	
Употреба на алкохол	Да	13 (21.0%)	10 (16.1%)	0.49
	Не	49 (79.0%)	52 (83.9%)	
Тютюнопушене	Пушач	29 (46.8%)	19 (30.6%)	0.07
	Непушач	33 (53.2%)	43 (69.4%)	
Спорт/физическа активност	Да	9 (14.5%)	22 (35.5%)	0.007
	Не	53 (85.5%)	40 (64.5%)	
Хранителен режим	Без особености	60 (96.8%)	62 (100%)	0.50
	Вегетарианци	2 (3.2%)	0 (0%)	
	Вегани	0 (0%)	0 (0%)	
Прием на хранителни добавки	Да	22 (35.5%)	9 (14.5%)	0.007
	Не	40 (64.5%)	53 (85.5%)	
Хрон. системно заболяване		33 (53.2%)	10 (16.1%)	0.001
Болести на орг. на кръвообращението		22 (35.5%)	8 (12.9%)	-
Болести на ендокринна с-ма		9 (14.5%)	5 (8.1%)	-
Изгаряне на слънце	Винаги	16 (25.8%)	19 (30.6%)	0.38
	Понякога	40 (64.5%)	33 (53.2%)	
	Никога	6 (9.7%)	10 (16.2%)	
Работа на открито	Да	22 (35.5%)	9 (14.5%)	0.007
	Не	40 (64.5%)	53 (85.5%)	

За сравнение на пациенти с PV и контроли е използван хи-квадрат тест

2. Клинични характеристики на болните с PV

Повечето от болните (n=39; 62.9%) са с ранен PV с първоначалната изява на болестта до 40 годишна възраст. Средната давност на псориазиса (mean±SD) е 16.24±11.41 години. Псориастичен артрит е установен при 1 (1.6%) от пациентите. Средната стойност (mean±SD) на PASI е 16.03±11.08. Към момента на проучването 61.3% (n=38) от болните са с умерено тежка до тежка форма на заболяването (PASI≥10). Умерено тежка/тежка форма на PV е установена при сигнификантно по-голяма част от мъжете с PV: 71.8% (n=28) спрямо 43.5% (n=10) от жените с PV

($\chi^2=4.89$; $df=1$; $p=0.03$). С помощта на корелационен анализ е установена положителна корелация между телесната маса и тежестта на псориазиса с умерена сила на корелационната зависимост ($r=+0.308$; $p=0.015$).

3. Витамин Д статус при болните с PV

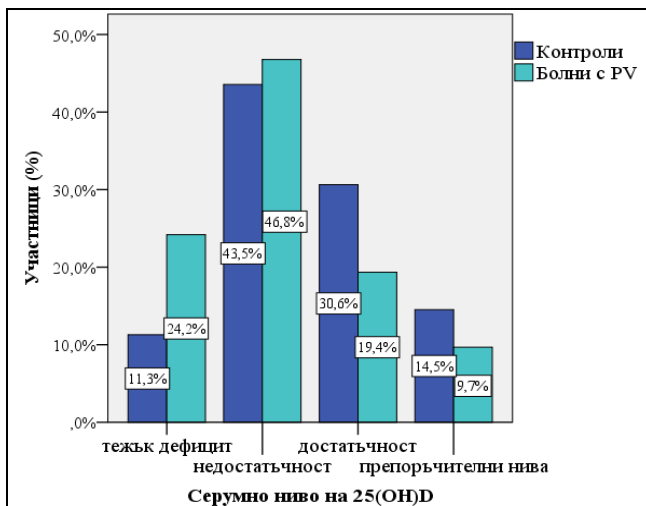
Пациентите с PV и контролите са сравнени според нивото на серумния 25(OH)D (таблица 11). Тежкят дефицит и недостатъчността на витамин Д са приети за ниско серумно ниво на витамина. Средното ниво (median, IQR) на серумния 25(OH)D е сигнификантно по-ниско при болните с PV - 15.85 ng/ml (9.98-21.90) спрямо 18.80 ng/ml (12.78-25.95) в контролната група (Mann-Whitney U тест; $p=0.03$).

Таблица 11. Витамин Д статус при болни с PV и контроли

Характеристики	Пациенти с PV (n, %)	Контроли (n, %)	p
Средна стойност на 25(OH)D (median, IQR)	15.85 ng/ml (9.98-21.90)	18.80 ng/ml (12.78-25.95)	0.03*
Витамин Д статус			0.03
- достатъчност/препоръчителни нива	18 (29.0%)	28 (45.2%)	
- недостатъчност	29 (46.8%)	27 (43.5%)	
- тежък дефицит	15 (24.2%)	7 (11.3%)	

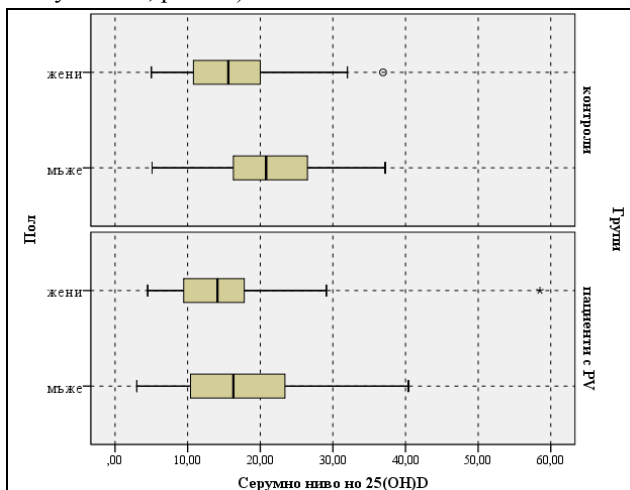
За сравнение на болните с PV и контролите са използвани хи-квадрат тест и *Mann Whitney U тест

Ниско серумно ниво на витамин Д е установено при над 70% от болните с PV: 46.8% ($n=29$) са с недостатъчност, а 24.2% ($n=15$) с тежък дефицит (фигура 11). Недостатъчност на витамин Д е отчетена при 43.5% ($n=27$), а тежък дефицит при 11.3% ($n=7$) от контролите ($\chi^2=3.46$; $df=1$; $p=0.06$). Използвайки корелационен анализ и коефициент на Spearman е отчетена средна по сила отрицателна корелационна зависимост между PASI и серумното ниво на 25(OH)D ($r=-0.342$; $p=0.006$). Не е установена статистически значима зависимост между серумните нива на 25(OH)D и давността на псориазиса ($\chi^2 = 1.81$; $df=1$; $p=0.18$).



Фигура 11. Относителен дял (%) на пациентите с PV и контролите, разпределени според витамин Д статуса (хи-квадрат; $p=0.06$)

Средната стойност (median, IQR) на серумния 25(OH)D (фигура 12) е съответно 16.30 ng/ml (10.20-23.50) при мъжете и 14.10 ng/ml (8.20-18.30) при жените с PV (Mann-Whitney U тест; $p=0.25$) спрямо 20.80 ng/ml при мъжете и 15.60 ng/ml (10.40-20.70) при жените в контролната група (Mann-Whitney U тест; $p=0.03$).



Фигура 12. Серумно ниво на 25(OH)D според пола. Данните са представени като Median, IQR (Mann-Whitney U тест; $p=0.02$)

При изследване на цялата популация установената средна стойност на серумния 25(OH) е по-ниска при жените (Mann-Whitney U тест; $p=0.02$).

4. Влияние на SNP *CYP2R1+14893332G/A* (rs10741657) и *GC+17752617T/G* (rs7041) върху витамин Д статуса

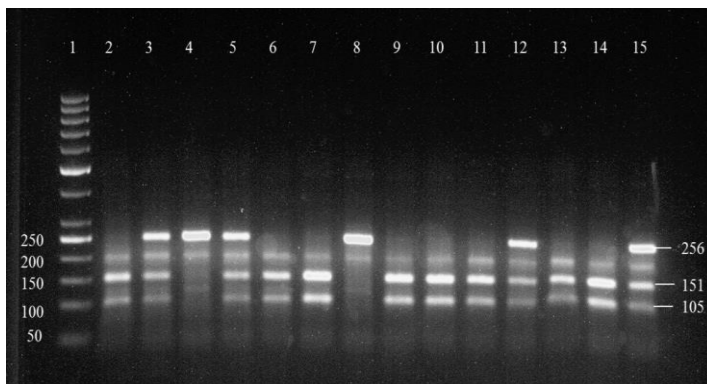
4.1. Аелни честоти и генотипно разпределение на SNP *CYP2R1+14893332G/A* (rs10741657) и *GC+17752617T/G* (rs7041) при пациенти с PV и контроли

Основните популационно-генетични параметри по отношение на двата изследвани полиморфизма са представени в таблица 12.

Таблица 12. Честота на аели и генотипове и ниво на хетерозиготност (*He*) при пациенти с PV (*P*) и контроли (*K*), изследвани по отношение на SNP полиморфизми в гените *CYP2R1* и *GC*

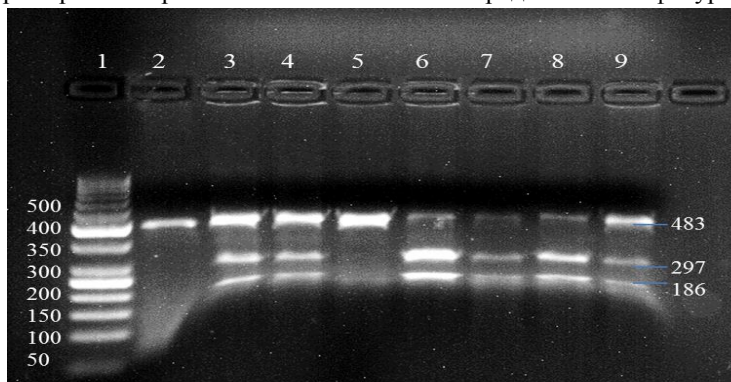
Групи	Брой (n)	<i>CYP2R1</i> ген (rs10741657)						<i>GC</i> ген (rs7041)					
		Честота на аели		Честота на генотипове			<i>He</i> *	Честота на аели		Честота на генотипове			<i>He</i> *
		G	A	GG	AG	AA		T	G	TT	TG	GG	
P	62	0.589	0.411	0.387 (24)	0.403 (25)	0.210 (13)	0.484	0.484	0.516	0.193 (12)	0.581 (36)	0.226 (14)	0.499
K	62	0.540	0.460	0.290 (18)	0.500 (31)	0.210 (13)	0.497	0.492	0.508	0.161 (10)	0.661 (41)	0.178 (11)	0.499

Рестриционните фрагменти и техните дължини, получени след агарозна гел електрофореза и дискриминиране на трите генотипа на rs10741657 са представени на фигура 13.



Фигура 13. Електрофоререграма с рестрикционни фрагменти на PCR продукти от изследвания полиморфен сайт на гена *CYP2R1* от пациенти с PV: DNA маркер - проба 1; установени генотипове: хомозиготен AA - проби 4 и 8; хомозиготен GG - проби 2, 6, 7, 9, 10, 11, 13 и 14 и хетерозиготен AG - проби 3, 5, 12 и 15

Рестрикционните фрагменти, получени след агарозна гел електрофореза и дискриминирани на трите генотипа на rs7041 са представени на фигура 14.



Фигура 14. Електрофоререграма с рестрикционни фрагменти на PCR продукти на изследвания полиморфен сайт на ген *GC* при пациенти с PV: DNA маркер - проба 1; установени генотипове: хомозиготен TT - проба 5; хомозиготен GG - проби 6, 7 и 8 и хетерозиготен TG - проби 3, 4, 9

Изследваните групи са подложени на проверка за отклонение от равновесието на Харди-Вайнберг по отношение на rs10741657 ($\chi^2=1.74$; $df=1$; $p=0.19$ за болни с PV и $\chi^2=0.003$; $df=1$; $p=0.96$ за контроли) и rs7041 ($\chi^2=1.64$; $df=1$; $p=0.20$ за група с PV и $\chi^2=6.47$; $df=1$; $p=0.01$ за контроли).

4.1.1. Аеллни честоти и генотипно разпределение на SNP CYP2R1+14893332G/A (rs10741657)

Установени са следните генотипове на SNP CYP2R1G/A (rs10741657): хомозиготен AA при 13 болни и 13 контроли; хомозиготен GG при 24 болни и 18 контроли и хетерозиготен AG при 25 болни и 31 контроли (таблица 13). Не е наблюдавана значима разлика в разпределението на AA, AG и GG генотипове между пациенти и контроли. Честотата на дивия аелл G е 58.9% при болни с PV и 54.0% при контролите. Честотата на аелл A е 41.1% при болни с PV и 46.0% при контроли (таблица 13). При сравнение на вариантния спрямо дивия аелл (аелл A vs аелл G) не са установени сигнификантни различия в аеллните честоти между пациенти и контроли (OR 1.22; CI=0.74-2.01; p=0.44).

Таблица 13. Аеллна честота и генотипно разпределение на полиморфизмите rs10741657 и rs7041 при пациенти и контроли

Полиморфизъм	PV n (%)	Контроли n (%)	OR (95% CI)	p
rs10741657				
Генотипове				
GG	24 (38.7%)	18 (29.0%)	референтен	
AG	25 (40.3%)	31 (50.0%)	AA/GG 0.75 (0.28-2.00)	0.56
AA	13 (21.0%)	13 (21.0%)	AG/GG 0.6 (0.27-1.35)	0.22
Аеллна честота				
G	73 (58.9%)	67 (54.0%)	референтен	
A	51 (41.1%)	57 (46.0%)	0.82 (0.49-1.36)	0.44
rs7041				
Генотипове				
TT	12 (19.3%)	10 (16.1%)	референтен	
TG	36 (58.1%)	41 (66.1%)	TG/TT 0.73 (0.28-1.89)	0.52
GG	14 (22.6%)	11 (17.8%)	GG/TT 1.06 (0.33-3.36)	0.92
Аеллна честота				
T	48 (48.4%)	51 (51.6%)	референтен	
G	50 (49.2%)	52 (50.8%)	1.02 (0.59-1.78)	0.93

4.1.2. Аеллни честоти и генотипно разпределение на SNP GC+17752617T/G (rs7041)

Установени са следните генотипове на полиморфизъм rs7041: хомозиготен TT при 12 болни и 10 контроли; хомозиготен GG при 14 болни и 11 контроли и хетерозиготен TG при 36 болни и 41 контроли (таблица 13). Не е отчетена статистически значима разлика в разпределението на трите генотипа - GG, TT и TG между пациенти и контроли (таблица 13). Честотата на аелл T е 48.4% при болните с PV и

49.2% в контролната група. Честотата на вариантния алел G е 51.6% при болните с PV и 50.8% в контролната група без значими различия между пациенти и контроли (OR 0.98; CI=0.56-1.70; p=0.93).

4.2. Асоциация между нивото на серумния 25(OH)D и CYP2R1+14893332G/A (rs10741657) и GC+17752617T/G (rs7041) полиморфизми в изследваната популация

Участниците във всяка от групите (пациенти и контроли) и в цялата изследвана популация са стратифицирани според генотипа на изследваните полиморфизми. Определено е средно ниво (median, IQR) на 25(OH)D при носителите на отделните генотипове при пациенти, контроли и в цялата изследвана кохорта. За сравнение на средното ниво на 25(OH)D при отделните генотипове е използван тест на Kruskal-Wallis (таблица 14).

Таблица 14. Серумно ниво на 25(OH)D в зависимост от установения генотип на полиморфизмите CYP2R1 G/A (rs10741657) и GC T/G (rs7041) при пациенти, контроли и в цялата изследвана популация

Полиморфизъм	Генотипове	25(OH)D (ng/ml) (median, IQR)	p
rs10741657			
Пациенти	GG	14.3 (10.8-22.1)	0.49
	AG	16.1 (7.1-22.6)	
	AA	17.3 (13.3-20.9)	
Контроли	GG	20.8 (15.5-28.2)	0.29
	AG	18.0 (11.2-21.2)	
	AA	24.8 (12.1-33.2)	
Общо	GG	16.6 (12.2-26.4)	0.36
	AG	16.7 (9.3-21.7)	
	AA	18.5 (12.7-29.1)	
rs7041			
Пациенти	TT	13.3 (7.1-19.0)	0.42
	TG	16.2 (9.5-21.0)	
	GG	17.3 (11.0-27.2)	
Контроли	TT	17.5 (13.2-27.2)	0.88
	TG	18.8 (12.2-25.0)	
	GG	22.0 (17.4-29.8)	
Общо	TT	14.9 (11.2-26.1)	0.16
	TG	17.1 (10.9-23.0)	
	GG	18.6 (11.5-27.7)	

4.2.1. Сравнение на средното ниво на серумния 25(OH)D според генотипа на *CYP2R1 G/A (rs10741657)* полиморфизъм

Средното ниво (median, IQR) на серумния 25(OH)D в групата с PV е 14.3 ng/ml (10.8-22.1) при генотип GG, 16.1 ng/ml (7.1-22.6) при AG генотип и 17.3 ng/ml (13.3-20.9) при генотип AA. В контролната група нивото (median, IQR) на серумния 25(OH)D е 20.8 ng/ml (15.5-28.2) при генотип GG, 18.0 ng/ml (11.2-21.2) при генотип AG и 24.8 ng/ml (12.1-33.2) при генотип AA (таблица 14). Не са установени значими различия в серумното ниво на витамина при GG, AG и AA генотипове в групата с PV (тест на Kruskal-Wallis, $p=0.49$) и в контролната група (тест на Kruskal-Wallis, $p=0.29$). В цялата кохорта от изследвани е установено средно серумно ниво на 25(OH)D 16.6 ng/ml (12.2-26.4) при генотип GG, 16.7 ng/ml (9.3-21.72) при генотип AG и 18.5 ng/ml (12.7-29.05) при AA генотип без установена значима разлика (тест на Kruskal-Wallis, $p=0.36$).

4.2.2. Сравнение на средното ниво на серумния 25(OH)D според генотипа на *GC T/G (rs7041)* полиморфизъм

След стратификация на болните с PV според генотипа на SNP rs7041 е определено средно ниво (median, IQR) на серумния 25(OH)D 13.3 ng/ml (7.1-19.0) при генотип TT, 16.2 ng/ml (9.5-21.0) при генотип TG и 17.3 ng/ml (11.0-27.2) при генотип GG. В контролната група средното серумно ниво на 25(OH)D е 17.5 ng/ml (13.2-27.2) при генотип TT, 18.8 ng/ml (12.2-25.0) при TG генотип и 22.0 ng/ml (17.4-29.8) при GG генотип. Липсва статистически значима зависимост между генотипа и средното ниво на серумния 25(OH)D в групата с PV (тест на Kruskal-Wallis, $p=0.42$) и при контролите (тест на Kruskal-Wallis, $p=0.88$). В общата популация от изследвани средното ниво на 25(OH)D (median, IQR) е 14.9 ng/ml (11.2-26.07) при генотип TT, 17.1 ng/ml (10.9-23.0) при генотип TG и 18.6 ng/ml (11.5-27.7) при генотип GG (таблица 14) без статистическа значимост на установените различия (тест на Kruskal-Wallis, $p=0.16$).

4.3. Сравнение на индивидите с тежък дефицит/недостатъчност на витамин Д и индивидите с достатъчност/препоръчителни нива на витамина по отношение на SNP *CYP2R1+14893332G/A (rs10741657)* и *GC+17752617T/G (rs7041)*

Малкият брой участници, получен след стратификация според генотипа и според нивото на витамин Д затруднява статистическия анализ и сравнението между пациенти и контроли. По тази причина цялата кохорта от изследвани е разделена на индивидите с тежък дефицит/недостатъчност на витамин Д ($n=78$) и индивидите с

достатъчност/препоръчителни нива на витамин Д (n=46), които са сравнени по отношение на алелните честоти и генотипното разпределение на изследваните полиморфизми чрез хи-квадрат тест (таблица 15).

Таблица 15. Алелна честота и генотипно разпределение на rs10741657 и rs7041 полиморфизми при индивиди с ниско серумно ниво на витамин Д и индивиди с достатъчност/препоръчителни нива на витамин Д

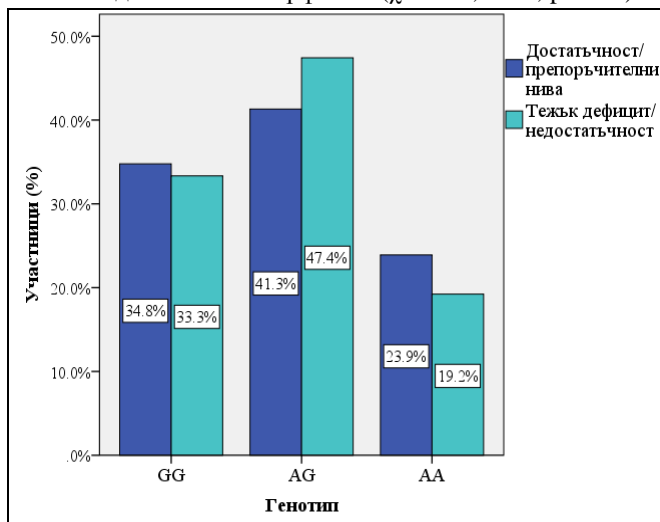
Полиморфизъм	С тежък дефицит/недостатъчност n (%)	С достатъчност/ препоръчителни нива n(%)	p
rs10741657			
Генотипове			
GG	26 (33.3%)	16 (34.8%)	0.76
AG	37 (47.4%)	19 (41.3%)	
AA	15 (19.2%)	11 (23.9%)	
Алелна честота			
G	63 (80.8%)	35 (76.1%)	0.54
A	52 (66.7%)	30 (65.2%)	0.87
rs7041			
Генотипове			
TT	13 (16.7%)	12 (26.1%)	0.33
TG	49 (62.8%)	28 (60.9%)	
GG	16 (20.5%)	6 (13.0%)	
Алелна честота			
T	65 (83.3%)	34 (73.9%)	0.21
G	62 (79.5%)	40 (87.0%)	0.29

За сравнение на алелните честоти и генотипното разпределение в двете групи е използван хи-квадрат тест

4.3.1. Сравнение на индивидите с тежък дефицит/недостатъчност на витамин Д и индивидите с достатъчност/препоръчителни нива на витамин Д по отношение на SNP CYP2R1 G/A (rs10741657)

При индивидите с ниско серумно ниво на витамин Д честотата на дивия алел G е 80.8%, а на вариантия алел A - 66.7%. При индивидите с достатъчност/препоръчителни нива на витамин Д честотите на алел G и алел A са съответно 76.1% и 65.2%. Не е установена статистически значима асоциация между носителството на алел A ($\chi^2=0.02$; df=1; p=0.87) или алел G ($\chi^2=0.38$; df=1; p=0.54) и наличието на тежък дефицит/недостатъчност на витамин Д. Индивидите с ниско серумно ниво

на витамин Д и тези с достатъчност/препоръчителни нива са стратифицирани според генотиповете на SNP rs10741657. Разпределението на GG, AG и AA генотипове при индивидите с или без ниско серумно ниво на витамин Д е представено на фигура 15. Не е установена асоциация между витамин Д статуса и разпределението на генотиповете на изследвания полиморфизъм ($\chi^2=0.56$; $df=2$; $p=0.76$).

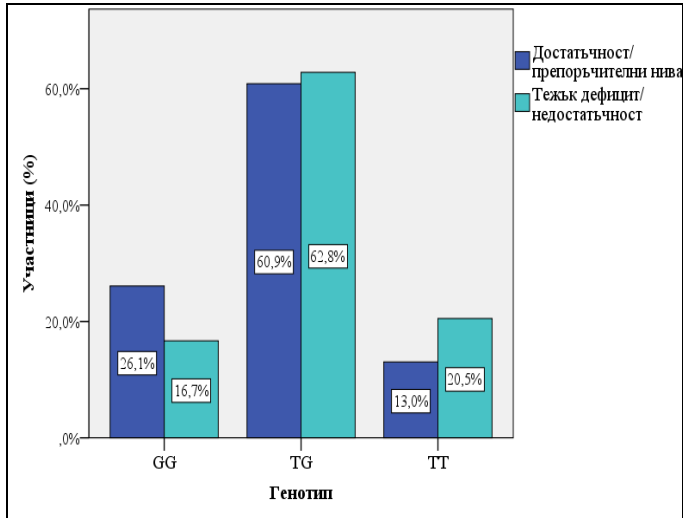


Фигура 15. Разпределение на генотиповете на полиморфизъм rs10741657. Представен е относителният дял (%) на индивидите с GG, AG и AA генотип в групата с ниско серумно ниво на витамин Д и с достатъчност/препоръчителни нива на витамина (хи-квадрат; $p=0.76$)

4.3.2. Сравнение на индивидите с тежък дефицит/недостатъчност на витамин Д и индивидите с достатъчност/препоръчителни нива на витамина по отношение на SNP GC T/G (rs7041)

Анализът на алелните честоти на rs7041 полиморфизъм показва носителство на дивия алел Т при 83.3% от участниците с ниско серумно ниво на витамин Д и при 73.9% от тези с достатъчност/препоръчителни нива на витамина ($\chi^2=1.60$; $df=1$; $p=0.21$). Носителство на алел G е установено при 79.5% от индивидите с ниско серумно ниво и при 87% от индивидите с достатъчност/препоръчително ниво на витамина ($\chi^2=1.11$; $df=1$; $p=0.29$). Разпределение на TT, TG и GG генотипове при индивидите с или без ниско серумно ниво на витамин Д е представено на фигура 16.

Не е установена асоциация между витамин Д статуса и разпределението на генотиповете на изследвания полиморфизъм ($\chi^2=2.20$; $df=2$; $p=0.33$).



Фигура 16. Разпределение на генотиповете на полиморфизъм rs7041. Представен е относителният дял (%) на индивидите с TT, TG и GG генотип в групата с ниско серумно ниво на витамин Д и с достатъчност/препоръчителни нива на витамина (хи-квадрат; $p=0.33$)

4.4. Сравнение на индивиди с тежък дефицит на витамин Д с всички останали индивиди по отношение на SNP *CYP2R1+14893332G/A* (rs10741657) и *GC+17752617T/G* (rs7041)

Индивидите с тежък дефицит на витамин Д ($n=22$) са сравнени с всички останали индивиди ($n=102$) по отношение на генотипното разпределение на изследваните полиморфизми чрез хи-квадрат тест, използвайки 3×2 таблици. За оценка на асоциацията между изследваните SNP и развитието на тежък дефицит на витамин Д са използвани ко-доминантен, доминантен, рецесивен, свръхдоминантен и алелен генетичен модел и е определено Odds ratio (95% CI) при всеки от тях.

4.4.1. Сравнение на индивиди с тежък дефицит на витамин Д с всички останали индивиди по отношение на SNP *CYP2R1 G/A* (rs10741657)

Разпределението на rs10741657 генотиповете при индивидите с и без тежък дефицит на витамин Д е представено в таблица 16. При участниците с тежък дефицит на витамин Д 22.7% ($n=5$) са носители на

GG генотип; 68.2% (n=15) са носители на генотип AG и 9.1% (n=2) - на генотип AA. От останалите индивиди 40.2% (n=41) са носители на генотип AG, 36.3% (n=37) - на генотип GG и 23.5% (n=24) - на генотип AA ($\chi^2=5.92$; $df=2$; $p=0.049$).

Таблица 16. Генетични модели на полиморфизми rs10741657 и rs7041

Генетични модели	Генотип	С тежък дефицит n (%)	Без тежък дефицит n (%)	OR (95% CI)	p
rs10741657					
Ко-доминантен	GG	5 (22.7%)	37 (36.3%)	Референтен	
	AG	15 (68.2%)	41 (40.2%)	2.70 (0.90-8.18)	0.08
	AA	2 (9.1%)	24 (23.5%)	0.62 (0.11-3.44)	0.58
Доминантен	GG/ AG+AA	5 (22.7%) 17 (77.3%)	37 (36.3%) 65 (63.7%)	Референтен 1.93 (0.61-5.60)	0.23
Рецесивен	AG+GG/ AA	20 (90.9%) 2 (9.1%)	78 (76.5%) 24 (23.5%)	Референтен 0.32 (0.07-1.49)	0.15
Свръхдоминантен	GG+AA/ AG	7 (31.8%) 15 (68.2%)	61 (59.8%) 41 (40.2%)	Референтен 3.19 (1.19-8.50)	0.02
Алелен	G	20 (54.1%)	78 (54.5%)	Референтен	
	A	17 (45.9%)	65 (45.5%)	0.98 (0.47-2.03)	0.96
rs7041					
Ко-доминантен	TT	4 (18.2%)	18 (17.6%)	Референтен	
	TG	15 (68.2%)	62 (60.8%)	1.09 (0.32-3.69)	0.89
	GG	3 (13.6%)	22 (21.6%)	0.61 (0.12-3.11)	0.56
Доминантен	TT/ TG+GG	4 (18.2%) 18 (81.8%)	18 (17.6%) 84 (82.4%)	Референтен 1.03 (0.31-3.43)	0.95
Рецесивен	TT+TG/ GG	19 (86.4%) 3 (13.6%)	80 (78.4%) 22 (21.6%)	Референтен 0.57 (0.15-2.11)	0.40
Свръхдоминантен	TT+GG/ TG	7 (31.8%) 15 (68.2%)	40 (39.2%) 62 (60.8%)	Референтен 1.38 (0.52-3.68)	0.65
Алелен	T	19 (51.4%)	80 (48.8%)	Референтен	
	G	18 (48.6%)	84 (51.2%)	0.90 (0.44-1.84)	0.78

Не е установена асоциация между rs10741657 полиморфизъм и развитието на тежък дефицит на витамин Д според алелния (алел А vs алел G; OR=0.98; CI=0.47-2.03; p=0.96) и доминантния (GG/AG+GG; OR=1.93; CI=0.61-5.60; p=0.23) модел. Рецесивният модел (AA vs AG+GG) подсказва протективно значение на AA генотип по отношение на тежкия витамин Д дефицит: 9.1% от индивидите с тежък дефицит са носители на хомозиготния AA генотип спрямо 23.5% от останалите индивиди (таблица 16), но установената асоциация не е сигнификантна (OR=0.32; CI=0.07-1.49; p=0.15) вероятно поради малкия брой участници, намаляващ статистическата сила. Според ко-доминантния модел (AG vs GG) хетерозиготният генотип AG е по-чест при индивиди с тежък дефицит на

витамин Д: 68.2% спрямо 40.2% от останалите индивиди, но без статистическа значимост (OR=2.70; CI=0.90-8.18; p=0.08). Според свръхдоминантния модел (AG/GG+AA) носителите на хетерозиготен AG генотип имат три пъти по-голям шанс за развитие на тежък дефицит на витамин Д (OR=3.19; CI=1.19-8.45; p=0.02).

4.4.2. Сравнение на индивиди с тежък дефицит на витамин Д с всички останали индивиди по отношение на SNP GC T/G (rs7041)

Разпределението на rs7041 генотиповете при индивидите с и без тежък дефицит на витамин Д е представено в таблица 16. От участниците с тежък дефицит на витамин Д 18.2% (n=4) са носители на генотип ТТ; 68.2% (n=15) са носители на хетерозиготния TG генотип, а 13.6% (n=3) - на GG генотип. От останалите индивиди 18 (17.6%) са носители на генотип ТТ; 60.8% (n=62) - на генотип TG, а 21.6% (n=22) – на генотип GG (таблица 16). Установените различия в генотипното разпределение по SNP rs7041 не са статистически значими ($\chi^2=0.65$; df=2; p=0.75).

Не е установена асоциация между rs7041 полиморфизъм и развитието на тежък дефицит на витамин Д според алелния (G/T; OR=0.90; CI=0.44-1.84; p=0.78); ко-доминантния (GG/TT; OR=0.61; CI=0.12-3.11; p=0.56), доминантния (TT/TG=GG; OR=1.03; CI=0.31-3.43; p=0.95) и свръхдоминантния модел (TT+GG/TG; OR=1.38; CI=0-52-3=68; p=0.65). Според рецесивния модел (TT+TG/GG) GG генотип, установен при 13.6% от индивидите с тежък дефицит на витамин Д и 21.6% от останалите индивиди има протективна роля, но без статистическа значимост на установеното (OR=0.57; CI=0.15-2.11; p=0.40).

5. Фактори, влияещи върху витамин Д статуса

5.1. Сравнение на индивидите с тежък дефицит/недостатъчност и индивидите с достатъчност/препоръчителни нива на витамин Д според демографски, антропометрични, здравни и свързани с начина на живот характеристики

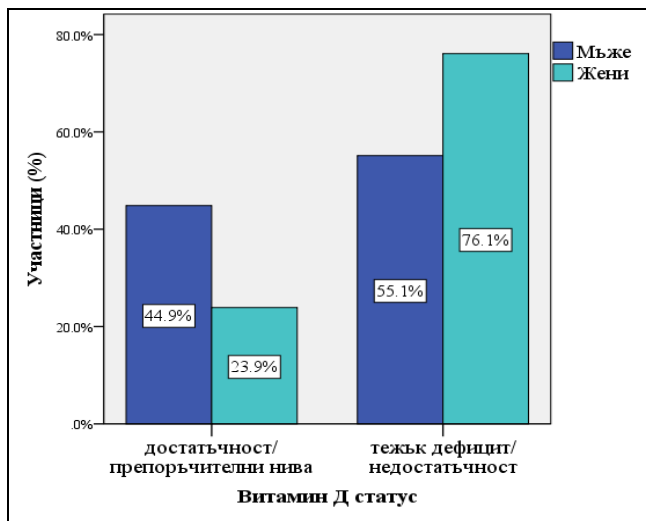
Участниците в проучването са стратифицирани според нивото на серумния 25(OH)D в две групи: индивиди с тежък дефицит/недостатъчност на витамин Д (n=78) и индивиди с достатъчност/препоръчителни нива на витамина (n=46), които са сравнени по основни демографски, антропометрични, здравни и свързани с начина на живот характеристики, представени в таблица 17. За сравнение на средните стойности на количествените променливи е използван Mann-Whitney U тест, а за оценка на качествените променливи - хи-квадрат тест.

Таблица 17. Демографски, антропометрични, здравни и свързани с начина на живот характеристики на участниците според серумното ниво на 25(OH)D

Характеристики	Тежък дефицит/ недостатъчност (n, %)	Достатъчност/ препоръчителен и нива (n, %)	p
Мъже	43 (55.1%)	35 (44.9%)	0.02
Жени	35 (76.1%)	11 (23.9%)	
Възраст (median, IQR)	54.00 (46.00-61.00)	54.50 (43.75-57.25)	0.33*
Индекс на телесната маса (median, IQR)	27.89 (24.84-31.73)	27.25 (24.70-30.50)	0.33*
Телесно тегло			0.68
-Нормално тегло	20 (25.6%)	13 (28.3%)	
-Предзатлъстяване	30 (38.5%)	20 (43.4%)	
-Затлъстяване	28 (35.9%)	13 (28.3%)	
Хронично сист. заболяване			0.05
-Не	46 (59.0%)	35 (76.1%)	
-Да	32 (41.0%)	11 (23.9%)	
Изгаряне на слънце			0.15
- Никога	9 (11.5%)	7 (15.2%)	
- Понякога	51 (65.4%)	22 (47.8%)	
- Винаги	18 (23.1%)	17 (37.0%)	
Работа на открито			0.83
- Не	58 (74.4%)	35 (76.1%)	
- Да	20 (25.6%)	11 (23.9%)	
Тютюнопушене			0.28
- Не	45 (57.7%)	31 (67.4%)	
- Да	33 (42.3%)	15 (32.6%)	
Спортуване			0.52
- Не	60 (76.9%)	33 (71.7%)	
- Да	18 (23.1%)	13 (28.3%)	

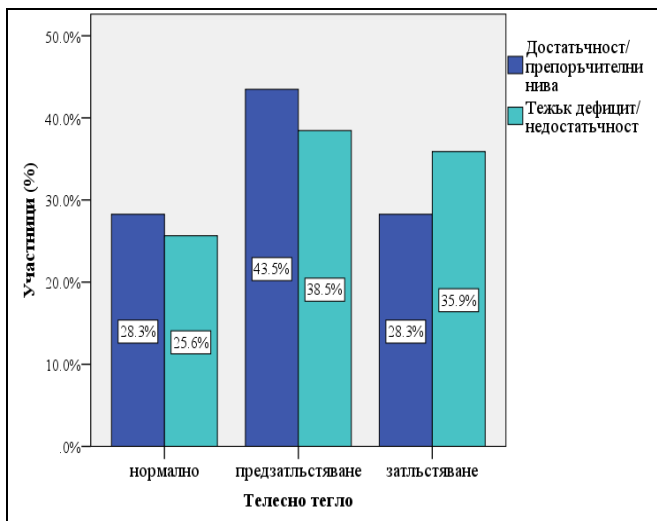
За сравнение между пациенти с PV и контроли са използвани хи-квадрат тест или *Mann-Whitney U тест

Сигнификантно по-голяма част от жените в изследваната популация са с ниско серумно ниво на витамин Д (фигура 17): 76.1% (n=35) спрямо 55.1% (n=43) от мъжете ($\chi^2=5.45$; df=1; p=0.02).



Фигура 17. Разпределение на участниците според витамин Д статуса и пола. Представен е относителен дял (%) на мъжете и жените с ниско серумно ниво и с достатъчност/препоръчителни нива на витамин Д (хи-квадрат; $p=0.02$)

Средната възраст (median, IQR) на индивидите с ниско серумно ниво на витамин Д е 54.00 г. (46.00-61.00) спрямо 54.50 г. (43.75-57.25) при останалите участници (Mann Whitney U тест; $p=0.33$). Не е установена сигнификантна асоциация между витамин Д статуса и тютюнопушене ($\chi^2=1.15$; $df=1$; $p=0.28$), физическа активност ($\chi^2=0.45$; $df=1$; $p=0.52$), работата на открито ($\chi^2=0.46$; $df=1$; $p=0.83$) и чувствителността на кожата към слънцеизлагане ($\chi^2=3.79$; $df=2$; $p=0.15$). По-голяма част от индивидите с ниско серумно ниво на витамин Д са с хронично системно заболяване: 41.0% ($n=32$) спрямо 23.9% ($n=11$) от останалите индивиди ($\chi^2=3.74$; $df=1$; $p=0.053$). Данните са представени в таблица 17. По-голяма част от участниците с ниско серумно ниво на витамин Д са с предзатлъстяване и затлъстяване (фигура 18), но влиянието на телесното тегло върху витамин Д статуса не е статистически значимо ($\chi^2=0.77$; $df=1$; $p=0.68$).



Фигура 18. Разпределение на участниците според витамин Д статуса и телесната маса. Представен е относителен дял (%) на индивидите с нормално тегло, предзатлъстяване и затлъстяване според техния витамин Д статус (χ -квадрат; $p=0.68$)

5.2. Определяне на факторите с прогностично значение за витамин Д статуса

За да се оцени кои променливи прогнозираят риска от ниско серумно ниво на витамин Д е създаден модел на многофакторна логистична регресия, включващ независимите променливи, показали значима асоциация с витамин Д статуса при $p < 0.1$.

Таблица 18. Многофакторна логистична регресия за оценка на прогностичните фактори за ниско серумно ниво при болни с PV

Признак	Некоригирано OR (95% CI)	Коригирано OR (95% CI)
Хрон. системно заболяване	2.21 CI(0.98-4.99) $p=0.06$	2.38 CI(1.03-5.48) $p=0.04$
Женски пол	2.59 CI(1.15-5.83) $p=0.02$	2.75 CI(1.20-6.29) $p=0.02$

PV е отхвърлен от модела като фактор с прогностично значение за витамин Д статуса (1.78; CI=0.77-4.09; $p=0.17$). При жените шансът за ниско серумно ниво на витамин Д е близо 3 пъти по-голям, а наличието на хронично системно заболяване увеличава този шанс 2 пъти (таблица 18).

ДИСКУСИЯ

I. ПРОУЧВАНЕ НА УПОТРЕБАТА НА ХД

Употребата на ХД сред хоспитализирани пациенти изисква специфично внимание. Наличието на заболяване, налагащо хоспитализация и болнично медикаментозно лечение създава риск от възникване на НР към ХД и възможност за нежелани взаимодействия между тях и използваните лекарства [Mehta et al., 2008, Young et al., 2009]. Данните за употребата на ХД при болните с кожни заболявания, в частност с PV, са ограничени. Нашите резултати са близки до данните на Yousefzadeh et al., които установяват прием на ХД при 72% от 138 хоспитализирани пациенти с PV [Yousefzadeh et al., 2017]. В друго проучване, включващо 184 амбулаторни болни с PV, употреба на ХД е установена при 53% от тях, но обсервационният период на проучването е по-кратък – проследена е употребата на ХД през предходните 30 дни. Авторите не установяват статистически значима разлика между употребата на ХД при псориазиците и при участниците без PV, което съответства на установеното от нас [Wilson, 2013]. Както нашето, така и други проучвания при болни от PV показват, че най-често използвани при тази група пациенти са В/М и РХД [Wilson, 2013; Yousefzadeh et al., 2017]. Според нашето проучване най-широко употребяваните витамини при болните с псориазис са витамини В₉ и В₁₂, следвани от витамини С и Д. В проучване върху пациенти с различни кожни заболявания е установено, че витамин С, витамин Д и витамини от група В са най-употребяваните витамини при болни с дерматологични заболявания [Kalaaji et al., 2012]. Проучвания при болни с PV потвърждават, че витамин Д е сред най-често приеманите витамини сред тази популация от болни [Millsop et al., 2014; Afifi et al., 2015; Yousefzadeh et al., 2017]. Магнезият, следван от калций са най-широко употребяваните минерали при болните с PV. Множество други проучвания сред общата популация от хора показват, че най-широко употребяваните минерали са магнезий и калций [Timbo et al., 2006; Skeie et al., 2009; Bailey et al., 2011]. РХД заемат второ място по честота на употреба, както при ПХД с PV, така и при тези с друго кожно заболяване, като най-чести приемани са *Echinacea*, *Ginkgo biloba* и *Panax ginseng*. Ефективността тези три РХД при кожни заболявания не е добре документирана в научната литература [Millsop et al., 2014; Zuccotti et al., 2018], но и други автори описват широката им употреба при пациенти с дерматологични заболявания [Smith et al., 2009; Kalaaji et al., 2012],

Установените от нас причини за прием на ХД при ПХД с РV не се различават съществено от публикуваните в научната литература. Много други автори установяват, че най-честа причина за прием на ХД е “за поддържането на добро общо здравословно състояние“ [Marinac et al., 2007; Blendon et al., 2013; Bailey et al., 2013; Dickinson et al., 2014] и в частност „за повишаване на имунитета“ [Marinac et al., 2007; Bailey et al., 2013; Troxler et al., 2013]. От орган-свързаните причини ПХД с РV посочват като водеща причина за прием на ХД „за поддържане здравето на кожата“, следвана от “поддържането здравето на кости и стави” и “подпомагане функцията на храносмилателната система”, които са основни причини за прием на ХД според ПХД в други проучвания, включително и проведени в България [Bailey et al., 2013; Blendon et al., 20013; Dickinson and MacKay, 2014; Dickinson et al., 2014; Петкова-Георгиева, 2018; Agova et al., 2020]. Влиянието на социодемографски, антропометрични, здравни и свързани с начина на живот фактори върху употребата на ХД е широко обсъждано в научната литература. Според повечето автори употребата за ХД е характерна за жените, възрастните хора, хора с по-висока степен на образование, непушачи и регулярно спортуващи хора [Radimer et al.,2004; Goldstein et al., 2007; Bailey et al., 2013]. Нашите резултати показват сигнификантно по-честа употреба на ХД при мъжете с РV. Проучванията в САЩ и Европа категорично показват, че употребата на ХД във всяка възрастова група е по-висока сред жените [Foote et al., 2003; Radimer et al., 2004; Skeie et al., 2009; Bailey et al., 2011; Bailey et al., 2014; Dickinson and MacKay, 2014]. Важно е да се отбележи, че цитираните автори сравняват ПХД с хора, неупотребяващи ХД. Липсват проучвания, сравняващи различни групи ПХД според техния пол. Налице са данни, че тежките форми на РV са по-чести при мъжете, както и твърдения, че мъжете с РV се подлагат по-често на лечение от специалисти - дерматолози в сравнение с жените [Hotard et al., 2000; Nyberg et al., 2008; Hagg et al., 2017]. Възможна е аналогична тенденция в отношението на мъжете с РV към алтернативните методи на лечение, в това число и към приема на ХД. Според нашето проучване възрастта е предиктор за употреба на ХД при болните от РV. Няколко предходни проучвания в САЩ установяват увеличаване на употребата на ХД с напредване на възрастта – приемът на ХД е по-чест при възрастното население, отколкото при хората в млада и зряла възраст [Timbo et al., 2006; Yetley et al.,2007; Bailey et al., 2011]. Според European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) в Европа такава зависимост е

установена само при мъжете [Skeie et al., 2009]. Нашето проучване не показва значимо влияние на тютюнопушенето и физическата активност върху употребата на ХД, което е потвърдено и от авторите на други проучвания върху хоспитализирани болни [Samuels et al., 2012; Yong et al., 2014]. Не установихме влияние на здравословното състояние и наличието на хронично системно заболяване върху употребата на ХД. За разлика от нас други автори установяват асоциация между наличието на хронично заболяване и приема на ХД [Gardiner et al., 2006; Marinac et al. 2007; Mehta et al., 2008]. В същото време проучването Vitamins and Lifestyle (VITAL), включващо хора на възраст 50-75 години показва по-ниска употреба на ХД при хора с хронични заболявания [Satia-About et al., 2003].

II. ФАКТОРИ, ПОВЛИЯВАЩИ ВИТАМИН Д СТАТУСА

В нашето и в повечето предходни проучвания върху витамин Д статуса на болни с псориазис е установено сигнификантно по-ниско серумно ниво на 25(ОН)D при болните с PV в сравнение с контролите [Orgaz-Molina et al., 2012; Gisondi et al., 2012; Ricceri et al., 2013]. Все още не е изяснена причинно-следствената връзка между витамин Д статуса и PV. Според някои автори PV е независим предиктор за ниско серумно ниво на витамин Д [Gisondi et al., 2012]. Многофакторният логистичен регресионен анализ отхвърли псориазиса като предиктор за ниско серумно ниво на витамин Д в нашето проучване. Причините за ниското серумно ниво при болните от псориазис вероятно са комплексни. Най-често се обсъжда значението на намаленото излагане на слънце, предпочитане на облекло, покриващо значителна част от тялото с разпространени по тях лезии; употреба на глюкокортикостероиди, имуномодулатори и други лекарства, намаляващи нивото на витамин Д [Cai et al., 2012; Lee and Song, 2018]. Данните от нашето проучване показваха умерена по сила отрицателна корелационна зависимост между серумно ниво на 25(ОН)D и тежестта на псориазиса, измерена чрез PASI, което е в съответствие с данните на други автори [Ricceri et al., 2013; Bhat et al., 2022]. В проведено в България проучване върху 92-ма болни с PV Pavlov et al. също установяват, че серумното ниво на 25(ОН)D при тежките форми на заболяването е сигнификантно по-ниско от това при средно тежките форми [Pavlov et al., 2016].

Според мащабното геномно проучване Genome-Wide Association Study (GWAS), обхващащо около 30 000 европейци определени полиморфизми в гените *GC*, *DHCR7* и *CYP2R1* имат влияние върху човешкия витамин Д

статус [Engelmen et al., 2008; Wang et al., 2010]. *CYP2R1* ген кодира синтеза на хепаталната микрозомална 25-хидроксилаза, метаболизираща холекалциферол и ергокалциферол до 25(OH)D. SNP *CYP2R1* G/A (rs10741657) е един от най-добре проучените полиморфизми на *CYP2R1* ген. rs10741657 полиморфизмът е представен от алел А и алел G, формиращи три генотипа: AA, AG и GG. Нашите резултати не показваха разлики в алелните честоти и в генотипното разпределение на rs10741657 полиморфизъм при сравнение на индивидите с ниско серумно ниво на витамин Д и индивидите с достатъчност и препоръчително ниво на витамина. При сравнение между индивидите с тежък дефицит на витамин Д с всички останали индивиди свръхдоминантният модел на полиморфизъм rs10741657 показва, че хетерозиготният AG генотип е асоцииран с риск от тежък дефицит на витамин Д. Мета-анализ, изучаващ серумното ниво на 25(OH)D при над 50 000 здрави участници от кавказката и азиатската популация показва, че GG генотип е асоцииран с ниско серумно ниво на 25(OH)D в сравнение с AA генотип, като при разделяне на изследваната популация на две етнически подгрупи тази зависимост се запазва само при кавказците. Според авторите на този мета-анализ алел G е рисков за серумна концентрация на 25(OH)D < 20 ng/ml [Duan et al., 2018]. В проучване върху популация в Йордания Lafi et al. установяват протективната роля на алел А върху витамин Д статуса: при носителите на rs10743657 генотип съдържащ вариантен алел А (AA, GA) се установяват по-високи серумни нива на 25(OH)D в сравнение с носителите на хомозиготния GG генотип. При оценка на генетичния риск в датската популация Nissen et al. също установяват, че носителството на протективния алел А на rs10741657 е свързано с по-висока концентрация на 25(OH)D [Nissen et al., 2014]. Нашето изследване не показва различия в алелните честоти и генотипното разпределение по отношение на полиморфизъм rs7041 при сравнение между индивидите с ниско серумно ниво на витамин Д и останалите индивиди. За разлика от нас други автори установяват значението на SNP rs7041 в *GC* гена за серумното ниво на витамин Д [Engelman et al., 2008; Lafi et al., 2016; Touvier et al., 2015; Meshkibaf et al., 2021]. В своето проучване Lafi et al. установяват, че генотипове, съдържащи вариантни алели на rs7041 (TT, TG) са асоциирани с по-ниски нива на серумен 25(OH)D в сравнение с генотип GG. Meshkibaf et al. също установяват сигнификантно влияние на rs7041 върху витамин Д статуса. GT и TT генотипове на rs7041 преобладават при участниците с ниско серумно ниво на витамин Д, докато GG генотипът се

очертава като протективен по отношение на витамин Д статуса. Генотип GT е сигнификантно по-чест при участниците с недостатъчност, докато генотип TT е по-чест при индивиди с тежък дефицита на витамин Д [Meshkibaf et al., 2021].

Според нашето проучване женският пол и наличието на хронично системно заболяване са прогностични фактори за ниско серумно ниво на витамин Д в изследваната популация. В своето проучването Zuchi et al. установяват сигнификантно по-ниски серумни нива на 25(OH)D при жените с PV, като тази зависимост не се наблюдава в контролната група [Zuchi et al., 2015]. Според проучване върху общата популация в България мъжете имат сигнификантно по-високи стойности на серумен 25(OH) в сравнение с жените. [Borisova et al., 2012]. Най-често обсъжданите фактори, свързани с ниското серумно ниво на витамин Д при жените са намалената физическа активност и свързаното с това намалено пребиваване на слънце в сравнение с мъжете, по-честа употреба на слънцезащитни продукти, наличието на повече мастна тъкан, влияние на естрадиола [Van Dam et al., 2007; Hui et al., 2019]. Нашите резултати показваха, че наличието на придружаващо хронично системно заболяване увеличава шанса за развитие на тежък дефицит или недостатъчност на витамин Д над два пъти. Обсервационни проучвания сред общата популация показват сигнификантна асоциация между ниското серумно ниво на 25(OH)D и увеличен риск от затлъстяване, захарен диабет и сърдечно-съдовата смъртност [Dobnig et al., 2008; Devaraj et al., 2011]. Повечето данни от проучвания върху болни с PV също показват асоциация между ниското серумно ниво на витамин Д и кардиометаболитната коморбидност при болните с PV [Orgaz-Molina et al., 2014; Al-Mutairi et al., 2014, Al-Dhubaibi et al., 2018]. Установена е негативна корелация между серумния 25(OH)D, обиколката на талията, диастоличното кръвно налягане, препрандиалната гликемия и нивото на триглицериди при болни с PV [Orgaz-Molina et al., 2013].

Установяването на прогностичните фактори за ниско ниво на серумния 25(OH)D в изследваната популация е полезно при подбор и скринингово изследване на витамин Д статуса при отделни пациенти с PV, в частност жени и болни с придружаващи хронични системни заболявания.

ИЗВОДИ

I. ИЗВОДИ ОТ ПРОУЧВАНЕ НА УПОТРЕБАТА НА ХД

1. Значителна част от пациентите с PV (68.2%) приемат ХД.
2. Най-широко употребявани ХД при болните с PV са В/М, следвани от РХД.
3. Най-чести причини за прием на ХД при болните с PV са “за повишаване на имунитета”, “за поддържане здравето на кожата” и “за поддържане здравето на кости и стави”.
4. Значителна част от пациентите с PV са убедени в безопасността и полезността на ХД.
5. По-голяма част от болните с PV имат положителна нагласа за комуникация с медицинските лица относно употребата на ХД.
6. Мъжкият пол и възрастта са предиктори за употреба на ХД в изследваната популация.

II. ИЗВОДИ ОТ ПРОУЧВАНЕ НА ВИТАМИН Д СТАТУСА

1. Ниско серумно ниво на витамин Д е установено при 71% от болните с PV и при 54.8% от контролните индивиди ($p=0.06$).
2. Средното ниво на серумния 25(OH)D е сигнификантно по-ниско при болните с PV.
3. Установена е отрицателна корелационна зависимост между серумното ниво 25(OH)D и тежестта на псориазиса.
4. В изследваната популация шансът за развитие на тежък дефицит или недостатъчност на витамин Д е близо три пъти по-голям при жените в сравнение с мъжете.
5. Наличието на придружаващо хронично системно заболяване увеличава шанса за развитие на тежък дефицит или недостатъчност на витамин Д повече от два пъти.
6. Не е установена статистически значима разлика в генотипното разпределение между индивиди с достатъчност/препоръчителни нива на витамин Д и индивиди с ниско серумно ниво на витамина по отношение на SNP *CYP2R1+14893332G/A* (rs10741657) и *GC+17752617T/G* (rs7041) в изследваната популация.
7. Според свръхдоминантния модел (GG+AA/AG) на полиморфизъм *CYP2R1G/A* (rs10741657) носителите на хетерозиготния AG генотип имат три пъти по-голям шанс за развитие тежък дефицит на витамин Д в изследваната популация.

ПРИНОСИ

I. С ПРЕДИМНО НАУЧЕН ХАРАКТЕР

1. Оригинални

- 1.1. За пръв път в България е проведено проучване на употребата на ХД при болни с PV.
- 1.2. Установени са различия между ПХД с PV и ПХД с друго кожно заболяване по отношение на някои демографски характеристики.
- 1.3. За пръв път в България е проучен и сравнен витамин Д статуса на болни с PV и контролни индивиди.
- 1.4. Установено е влиянието на социодемографски, антропометрични, здравни и свързани с начина на живот фактори върху витамин Д статуса на болни с PV.
- 1.5. За пръв път в България е проучено влиянието на генетични полиморфизми *CYP2R1+14893332G/A* (rs10741657) и *GC+17752617T/G* (rs7041) върху витамин Д статуса.

2. Потвърдителни

- 2.1. Потвърдена е широката употреба на ХД при хоспитализирани пациенти с кожни заболявания, в частност с PV.
- 2.2. Потвърдено е значението на пола и възрастта като фактори, влияещи върху употребата на ХД в изследваната популация.
- 2.3. Потвърдена е нуждата от подобряване на комуникацията пациент-лекар по отношение приема на ХД.
- 2.4. Потвърдено е, че серумното ниво на 25(OH)D е сигнификантно по-ниско при болни с PV.
- 2.5. Потвърдена е зависимостта между витамин Д статуса и тежестта на PV.
- 2.6. Потвърдено е значението на пола и на наличието на хронично системно заболяване като предиктори за ниско серумно ниво на витамин Д.

3. С ПРЕДИМНО ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

- 3.1. Обоснована е необходимостта от повишено внимание на лекарите към употребата на ХД при хоспитализирани болни с оглед на тяхното безопасно приложение.
- 3.2. Познаването на прогностичните фактори, свързани с ниско серумно ниво на витамин Д би било полезно при разработване на препоръки за скринингови изследвания на витамин Д статуса и за суплементация с витамин Д при отделни групи болни с PV, особено при жени и при пациенти със съпътстващи хронични системни заболявания.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение №1

В Ъ П Р О С Н И К ЗА УПОТРЕБАТА НА ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ

1. Какво е значението на здравословното хранене за Вас?

- Без значение
- С малко значение
- С умерено значение
- С голямо значение
- С изключително голямо значение

2. Как бихте оценили Вашия хранителен режим?

————— ————— ————— —————

Лош Задоволителен Добър Много добър Отличен

3. Колко често се занимавате с фитнес, бягане или др. спорт?

- Един- два пъти седмично
- Три или повече пъти седмично
- Не се занимавам с фитнес или друг спорт

4. Страдате ли от хронично заболяване?

- Не
- Да.....

(Молим, посочете!)

5. Страдате ли от раково заболяване?

- Не Да

6. Как бихте определили здравословното си състояние?

————— ————— ————— —————

Лошо Задоволително Добро Много добро Отлично

7. Доколко сте съгласни с мнението, че:

	Да	По-скоро „Да“	Не мога да определя	По-скоро „Не“	Не
Хранителните добавки са напълно безопасни.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Хранителните добавки имат полезен ефект за здравето.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Пациентите трябва да информират лекарите, ако приемат хранителна добавка.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Хранителните добавки не са предназначени за лечение на болести.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Приемали ли сте хранителни добавки през последната една година?

- Да Не

Ако Вашият отговор е „Не”, молим преминете към въпрос № 24!

9. Колко често приемате хранителни добавки?

- Много рядко
 Рядко
 Често
 Много често

10. Защо приемате хранителни добавки? (Молим, посочете от 1 до 3

мотива да приемате хранителни добавки и ги подредете по степен на важност, като с „1” отбележите най-важният мотив за да ги използвате, а с „3” - мотивът с най-малко значение за Вас.)

- Защото са безвредни
 Убеден/а съм, че са полезни за здравето ми
 Мога да отложа или избегна лечение с лекарства чрез тях

- Не е необходимо да ми ги предписва лекар, мога да си ги купувам сам/а
- Друго:.....

(Молим, посочете!)

11. Какъв вид хранителни добавки сте приемали през последната една година? (Можете да посочите повече от един отговор)

- Витамини и минерали
- Хранителни добавки на растителна основа
- Аминокиселини и протеини
- Хондроитин и глюкозамин
- Омега 3- и други мастни киселини
- Пробиотици
- Комбинирани продукти
- Други:.....

(Молим, посочете!)

12. С каква цел сте приемали хранителни добавки през последната една година? (Можете да посочите повече от един отговор.)

<p>За поддържане на добро общо здравословно състояние</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> За допълване на това, което ми липсва в храната <input type="checkbox"/> За да си доставя това, което ми е необходимо при активен спорт и/или фитнес <input type="checkbox"/> За повишаване на имунитета и предпазване от заболявания <input type="checkbox"/> За намаляване на теглото ми <input type="checkbox"/> За намаляване на страничните ефекти на лекарства <input type="checkbox"/> Друго:..... <p>(Молим, посочете!)</p>	<p>За повлияване на оплаквания и заболявания</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> За подобряване на съня и настроението <input type="checkbox"/> За подобряване на мозъчното кръвооросяване и паметта <input type="checkbox"/> За намаляване на оплакванията, свързани с менопауза <input type="checkbox"/> За понижаване на холестерола и поддържане на сърдечно-съдовата система <input type="checkbox"/> За подпомагане функцията на простата <input type="checkbox"/> За подпомагане функцията на кости и стави <input type="checkbox"/> За подпомагане функцията на очите <input type="checkbox"/> За подпомагане функцията на кожата, косата и ноктите <input type="checkbox"/> За подпомагане функцията на бъбреци, пикочен мехур и полова система <input type="checkbox"/> За подпомагане функцията на белите дробове <input type="checkbox"/> За подпомагане функцията на храносмилателната система <input type="checkbox"/> За намаляване на оплакванията при алергии <input type="checkbox"/> Друго:..... <p>(Молим, посочете!)</p>
--	---

13. Приемали ли сте едновременно хранителна добавка и конвенционални лекарства (предписани или закупени без рецепта) през последната година?

- Да Не

14. Колко хранителни добавки сте приемали през последната една година?

- Една Две Три или повече

15. Колко най-дълго сте приемали една и съща хранителна добавка през последната една година? (Ако сте приемали повече от една хранителна добавка, молим отбележете периода за хранителната добавка, която сте приемали най-дълго.)

- От няколко дни до един месец
 От два до шест месеца
 Повече от шест месеца

16. През последната една година приемахте ли хранителна добавка, която не Ви е препоръчана от лекар или др. медицинско лице (напр. фармацевт, рехабилитатор, мед. сестра)?

- Да Не

Ако Вашият отговор е „Не”, молим преминете към въпрос № 18!

17. Ако сте приемали хранителна добавка, която не Ви е препоръчана от медицинско лице, по чия препоръка я приемахте ? (Можете да посочите повече от един отговор.)

- Практикуващи методи на лечение извън класическата медицина
 Приятел или член на семейството ми
 Направих избора си сам/а след предаване, статия или реклама в медиите или интернет
 Друго:.....

(Молим, посочете!)

18. Удовлетворени ли сте от ефекта на хранителните добавки, които приемахте през последната една година?

- ————— ————— —————
- Да По-скоро „да” Не мога да преценя По-скоро „не” Не

19. През последната една година заменяли ли сте лекарство, което Ви е било предписано от лекар с хранителна добавка?

- Да Не

20. През последната една година, наблюдавахте ли нежелана реакция (страничен ефект), която според Вас може да се дължи на хранителна добавка? (Ако Вашият отговор е „Не”, молим преминете към въпрос № 22)

- Не
 Да

.....
(Ако е възможно, посочете каква беше нежеланата реакция!)

21. Съобщихте ли на лекар или на друго медицинско лице за нежеланата реакция (страничния ефект), която сте наблюдавали?

- Да Не

22. Ако е възможно, посочете хранителните добавки, които сте приемали през последната една година:

Име на продукта	Нежелана реакция (страничен ефект)
1.	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Не
2.	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Не
3.	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Не

23. Кои източниците на информация за хранителните добавки използвате най-често? (Молим, посочете до 3 източника на информация и ги подредете по степен на важност като с „1” отбележите основния източник на информация, а с „3”- източника с най-малко значение за Вас.)

- Медицински лица
 Роднини, приятели
 Реклами в интернет и др. медии
 Специализирани медицински издания или предавания
 Специализирана информация в интернет
 Друго:.....

(Молим, посочете!)

24. Чувствате ли се запознат/а с хранителните добавки?

- _____ _____ _____ _____
- Да По-скоро „да” Не мога да преценя По-скоро „не” Не

25. При посещенията си при лекари случва ли се те да Ви попитат дали приемате някаква хранителна добавка?

- Никога
- Почти никога
- Понякога
- Често
- Много често

26. Склонни ли сте спонтанно да споделяте с лекари, че приемате някаква хранителна добавка? (Ако Вашият отговор е различен от „Не”, молим, преминете към въпрос № 28!)

- Да
- Не
- Не приемам хранителни добавки

27. Коя е основната причина, поради която не сте склонни да споделяте с лекари, че приемате хранителна добавка? (Молим, посочите само един отговор!)

- Лекарите не одобряват използването на хранителни добавки
- Лекарите не се интересуват дали приемам хранителна добавка
- Лекарите не разполагат с достатъчно време за да обсъждаме това
- Считаю, че не е необходимо, тъй като хранителните добавки са безопасни
- Друго:.....

(Молим, посочете!)

28. Знаете ли, че са възможни нежелани реакции към хранителни добавки?

- Да
- Не

Дата: _____	Възраст: _____ г.	Ръст: _____ см	Тегло: _____ кг
Пол: <input type="checkbox"/> Мъж <input type="checkbox"/> Жена	Здравно осигурен: <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Не	Работещ: <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Не	
Образование: <input type="checkbox"/> Висше <input type="checkbox"/> Средно <input type="checkbox"/> Основно <input type="checkbox"/> Без образование <input type="checkbox"/> Учащ			
Семейно положение: <input type="checkbox"/> Несемеен <input type="checkbox"/> Семеен/ живеещ на семейни начала			
Тютюнопушене: <input type="checkbox"/> Пушач <input type="checkbox"/> Непушач <input type="checkbox"/> Бивш пушач			

Приложение №2

АНКЕТНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА

Име:	год.	ЕГН:
Адрес гр.	Общ	.
ул:	№	вх. - ап. - тел.
Ръст:	Тегло:	

1. ПРОФЕСИЯТА ВИ СВЪРЗАНА ЛИ Е С РАБОТА НА ОТКРИТО?

Не Да

2. ЛЕСНО ЛИ ИЗГАРЯТЕ НА СЛЪНЦЕ?

Понякога Никога Винаги

3. КАКЪВ Е ВАШИЯТ ХРАНИТЕЛЕН РЕЖИМ?

Без особености Вегетарианец Веган

4. ПРИЕМАЛИ ЛИ СТЕ ВИТАМИНИ ИЛИ ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ ПРЕЗ ПОСЛЕДНИТЕ 3 МЕСЕЦА?

Не

Да

(Моля, посочете какви!)

5. СПОРТУВАТЕ ЛИ?

Не

Да

(Моля, посочете колко пъти седмично!)

6. УПОТРЕБЯВАТЕ ЛИ РЕДОВНО АЛКОХОЛ?

Не

Да, повече от 100 гр. концентриран алкохол

Да, повече от 2 чаши вино или 2 бири

7. ПУШАЧ ЛИ СТЕ? Не Да

8. АКО СТЕ ЖЕНА, В МЕНОПАУЗА ЛИ СТЕ? Не Да

9. ОТ КОЛКО ГОДИНИ ИМАТЕ ПСОРИАЗИС?

10. КАКВИ ДРУГИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ИМАТЕ?

.....

11. КАКВИ ЛЕКАРСТВА ПРИЕМАТЕ В МОМЕНТА?

.....

12. ПРОВЕЖДАЛИ ЛИ СТЕ ФОТОТЕРАПИЯ (ОБЛЪЧВАНЕ С UVB В, СОЛАРИУМ И ДР.) ПРЕЗ ПОСЛЕДНИТЕ 3 МЕСЕЦА?

Не Да

Приложение №3

АНКЕТНА КАРТА НА КОНТРОЛНИТЕ ЛИЦА

Име:		год.		ЕГН:	
Адрес	гр.	Общ	.		
ул:		№	вх. - ап. - тел.		
Ръст:		Тегло:			

- 1. ПРОФЕСИЯТА ВИ СВЪРЗАНА ЛИ Е С РАБОТА НА ОТКРИТО**
Не Да
- 2. ЛЕСНО ЛИ ИЗГАРЯТЕ НА СЛЪНЦЕ?**
Понякога Никога Винаги
- 3. КАКЪВ Е ВАШИЯТ ХРАНИТЕЛЕН РЕЖИМ?**
Без особености Вегетарианец Веган
- 4. ПРИЕМАЛИ ЛИ СТЕ ВИТАМИНИ ИЛИ ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ ПРЕЗ ПОСЛЕДНИТЕ 3 МЕСЕЦА?**
Не
Да
(Моля, посочете какви!)
- 5. СПОРТУВАТЕ ЛИ?**
Не
Да
(Моля, посочете колко пъти седмично!)
- 6. УПОТРЕБЯВАТЕ ЛИ РЕДОВНО АЛКОХОЛ?**
Не
Да, повече от 100 гр. концентриран алкохол
Да, повече от 2 чаши вино или 2 бири
- 7. ПУШАЧ ЛИ СТЕ?** Не Да
- 8. АКО СТЕ ЖЕНА, В МЕНОПАУЗА ЛИ СТЕ?**
Не Да
- 9. КАКВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ИМАТЕ?**
.....
- 10. КАКВИ ЛЕКАРСТВА ПРИЕМАТЕ В МОМЕНТА?**
.....

ТРУДОВЕТЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННАТА ТЕМА

I. ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Tsokeva Zh**, Sokolova K, Dimitrova S, Valcheva M. Physician-patient communication about the use of dietary supplements: results of a pilot study. *Trakia Journal of Sciences*. 2015;13(2):155-159.
2. **Tsokeva Zh**, Ganeva M, Gancheva T, Hristakieva E. Dietary supplements – use and safety perception: A study among hospitalized dermatology patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2020; 59(2):116-126. (**SJR₂₀₂₁=0,36; IF₂₀₂₁=0.976; Q3**).
3. **Цокева Ж**, Александрова Е, Ганева М. Генетични фактори, полявяващи нивата на серумния витамин Д. *Science and technologies*. 2021; XI(1):97-103.

II. УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ

1. **Tsokeva Zh**, Penkova-Radicheva M, Sokolova K. Dietary supplements: patients' beliefs about their safety. International Conference NUTRICON, Skopje, Republic of Macedonia, 18 - 20 November 2015. Poster 010.
2. **Цокева Ж**, Соколова К, Ганева М. Употреба на хранителни добавки при хоспитализирани болни и здрави индивиди. Научна Конференция „Дръзновение и младост във фармакологията“. Цигов чарк, 7-9 Окт. 2016.
3. **Tsokeva Zh**, Addai D, Zarkos J, Gancheva T, Hristakieva E, Ganeva M. Vitamin D and skin diseases. VIIth Conference “Sea of Dermatology” of the South-East Branch of the Bulgarian Dermatological Society, 17-20 May 2018, Burgas, Bulgaria.
4. **Tsokeva Zh**, Ganeva M, Gancheva T, Tsoneva V, Hristakieva E. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with psoriasis vulgaris. 24th World Congress of Dermatology, Milan, June 10-15, 2019; 35. Psoriasis.
5. **Цокева Ж**, Александрова Е, Ганева М. Генетични фактори, полявяващи нивата на серумния витамин Д. Международна Научна Конференция „Шестдесет години „СУБ–Стара Загора“, 03-04 юни 21.

III. НАУЧНИ ПРОЕКТИ

1. НИП 27/2015 Проучване на факторите, свързани с употребата на хранителни добавки сред населението на гр.Стара Загора. Ръководител на проекта: д-р Живка Цокева
2. НИП 8/2019 Влияние на някои генетични полиморфизми на ензими, участващи в кинетиката на витамин Д върху статуса на витамина при болни с псориазис вулгарис. Ръководител на проекта: доц. д-р Мария Ганева, дм

SUMMARY

The purpose of the present study is to investigate the use of dietary supplements (DS) in hospitalized patients with psoriasis vulgaris (PV) and some factors affecting vitamin D status in hospitalized patients and outpatients with this disease. The use of DS was studied in 377 hospitalized patients with various skin diseases. The study population was divided in two groups: patients with PV (n=151, 40.1%) and patients with other skin diseases (n=226; 59.9%). DS intake was found in 103 (68.2%) patients with PV and 151 (66.8%) patients with other skin diseases ($p=0.78$). The commonly used DS in psoriatic patients were vitamins and/or minerals, followed by DS of herbal origine. The most important reason for DS intake was "to maintain the general health", in particular "to increase immunity". Male gender and age were prognostic factors for the use of nutritional supplements in patients with psoriasis.

The vitamin D status was studied in a sample of 62 hospitalized or ambulatory patients with PV compared with 62 controls without skin disease. The serum 25(OH)D level in patients with PV was significantly lower compared to the controls ($p=0.03$). A low serum vitamin D level was found in over 71% of patients with PV versus 54.8% participants in the control group ($p=0.06$). A negative correlation was found between the severity of PV and the serum level of 25 (OH)D ($r=-0.342$; $p=0.006$). The association of two single nucleotide polymorphisms - *CYP2R1* G/A (rs10741657) and *GC* T/G (rs7041) and vitamin D status was studied. Concerning allele frequencies and genotype distribution no statistically significant differences were found between patients with PV and controls in regard to both rs10741657 and rs7041 polymorphisms. There is no significant difference in the genotype distribution of polymorphism rs10741657 ($p=0.76$) and polymorphism rs7041 ($p=0.33$) in individuals with sufficient vitamin D level and individuals with low vitamin D level. Comparing individuals with severe vitamin D deficiency (25(OH)D<10 ng/ml) with all other participants, the over-dominant model GG+AA/AG of rs10741657 polymorphism showed an association between heterozygous AG genotype and the risk of vitamin D deficiency. In our study females were nearly three times more likely to have a low serum vitamin D level, and the presence of a chronic systemic disease increased that chance more than twice.

