

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Таня Иванова Денева, д.м.

Ръководител Катедра Клинична лаборатория, Медицински Факултет

Медицински Университет – Пловдив

Член на Научно жури с заповед № 1221/30.04.2025 г. на Ректора на МУ-Плевен
относно дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен
„Доктор“ по професионално направление 7.1. Медицина, от област на висшето
образование 7. “Здравеопазване и спорт”, докторска програма: „Клинична
лаборатория“

Тема: „Антиоксидантен статус при пациенти с хиперплазия и карцином на
простатната жлеза”

Автор: Д-р Теодора Миткова Велковска

Катедра: Катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология“,
Факултет по здравни грижи, МУ-Плевен

Научен ръководител: Проф. д-р Аделаида Русева, д.м.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали и включва:

- Заявление до Ректора на МУ-Плевен за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд
- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- нотариално заверено копие от диплома за висше образование
- заповеди за зачисляване; за отчисляване с право на защита
- заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан изпит или докторантски минимум по специалността
- протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури
- дисертационен труд
- автореферат
- списък на научните публикации по темата на дисертацията
- копия на научните публикации
- списък на участията в научни форуми
- списък на участия в проекти
- авторска справка за съответствие с минималните национални изисквания
- други документи, свързани с хода на процедурата

Прегледът на документите показва, че процедурата по отчисляване и процедурата по обявяване на защита са спазени. Документите са подготвени съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение, както и Правилника за условията и реда за придобиване на научна степен в Медицински Университет - Плевен

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Теодора Миткова Велковска завършва медицина през 2015 г. в Медицински университет Плевен. През 2016 г. е зачислена за специализация по клинична лаборатория в МУ- Плевен и работи като лекар в УМБАЛ „Св. Марина ” гр. Плевен. Д-р Велковска е редовен докторант по клинична лаборатория към МУ-Плевен от 2020 г. През 2022 г. успешно придобива специалност по клинична лаборатория и от 2023 г. работи като управител в МДЛ „Бодимед 99“ ООД - клон Плевен.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Темата е актуална за медицинската наука и клиничната практика тъй като представя две от водещите и социално-значими патологични състояния при мъже над 50 годишна възраст в световен мащаб - доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ) и простатният карцином (ПК). В последните години се натрупват значителни данни за ролята на оксидативния стрес и антиоксидантния статус в развитието и прогресията на тези заболявания. Познаването на механизмите за възникване на оксидативния стрес при тези заболявания очертава необходимостта от проучване на редица маркери за изследване на антиоксидантния статус (ТАС) при оценка на прогресията на заболяването и ефективността от антиоксидантна терапия. Проучванията за оценката на ТАС и неговата връзка с други биомаркери и клинични показатели е от съществено значение за развитието на по-ефективни диагностични и терапевтични подходи, които да подобрят прогнозата и качеството на живот на пациентите. Това предлага нови възможности за комплексно определяне на биомаркери за антиоксидантна, имунна и антиканцерогенна защита на организма при тези заболявания.

4. Познаване на проблема

Докторантът показва задълбочени познания в етиологията, разпространението, механизмите и рискови фактори, отговорни за оксидативния стрес при общата популация, както и специфични такива при пациенти с доброкачествената простатна хиперплазия и простатният карцином (ДПХ и ПК). Обхванати са значителен брой проучвания и мета анализи за ролята на оксидативния стрес и антиоксидантната защита при тези заболявания. Анализирани са лабораторни показатели за оценка на антиоксидантния статус и възпаление при пациенти с ДПХ и ПК. Докторантката акцентира върху надеждността на аналитичните методи за изследване на ТАС което е видно от изготвения литературен обзор. Цитирани са 183 литературни източници – 5 на кирилица и 178 на латиница. Обзорът е разделен на важни теоретични и методични насоки по тематиката. Особено важно е представянето на методите за изследване на показателите за ТАС. Очертани са както предимствата, така и ограниченията на аналитичните методи. Докторантът успява правилно да използва професионалната терминология, която анализира и систематизира по много-добър начин.

Логично, от направения литературен обзор се извежда целта на проучването, а именно да се анализират нивата на ТАС при простатен карцином и доброкачествена простатна хиперплазия и неговите корелационни зависимости с: 1) по-широко достъпни маркери за оценка на антиоксидантния статус като билирубин, пикочна киселина и албумин; 2) нивата на маркери на възпалението (CRP, WBC) и 3) нивата на туморния маркер PSA. Да се установят промените в антиоксидантния статус в зависимост от стадия на заболяването, както и преди и след проведено хирургично лечение.

5. Методика на изследването

Методиката на проучването е представена изчерпателно и позволява постигане на целта и изпълнението на 8 ясно формулирани задачи в дисертационния труд. Използваните методи са подбрани детайлно и адекватно. Определени са обекта и единиците на наблюдение. Клиничния материал включва изследвани общо 135 мъже, във възрастов диапазон от 54 до 86 години, разделени в 4 възрастови групи (до 60 г., 60-69 г., 70-79 г. и над 80 г.) , които отговарят на критериите за включване и изключване от проучването. Клиничната диагноза е поставена на база клинични,

анамнестични, диагностични и инструментални методи в съответствие с международно възприети стандарти и критерии.

Използваните клинично-лабораторни методи са с много добра аналитична надеждност. Аналитичната методология е описана детайлно. Достоверността на резултатите е гарантирана от използването на съвременни статистически анализи.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд „Антиоксидантен статус при пациенти с хиперплазия и карцином на простатната жлеза” е добре планувано, разработено и осъществено научно проучване. Дисертационният труд е написан на 155 стандартни страници и е онагледен с 64 фигури, 61 таблици и 4 приложения. Научното проучване е структурирано както следва: въведение – 2 страници, литературен обзор – 31 страници, цел и задачи - 1 страници, материал и методи – 13 страници, резултати и обсъждане – 73 страници, изводи – 2 страници, приноси – 1 страница; приложения – 11 страници, библиография - 12 страници.

Въведението очертава значимостта на изследвания проблем. Литературният обзор е систематичен фокус върху клинично-лабораторни показатели за оценка на антиоксидантния статус и възпаление при пациенти с ДПХ и ПК. Критичния анализ на литературните данни дава възможност на докторанта да формулира правилно целта на проучването и да обоснове отделните задачи за осъществяването и.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана и постигната. Задачите за изпълнение са конкретни и следват поставената цел.

Разделът „Материал и методи“ е изключително детайлен и структуриран правилно. Описани са подробно приложените клинично-лабораторни методи за изследване на ТАС и други маркери свързани с възпаление.

Подробно са описани резултатите от поставените задачи, нагледно представени с таблици и фигури които подчертават значимостта на извършеното изследване. В раздел обсъждане личат уменията на докторанта да тълкува получените резултати със собствени обосновани разсъждения и съпоставка с данните от международната литература.

Изводите са правилно аргументирани, логично-обосновани с клинично-диагностично приложение и съответстват на поставената цел и изпълнените задачи. Те синтезират анализа на данните от обзора и собственото проучване:

- Доказва се, че средните стойности на ТАС при постъпване са значително по-ниски при пациентите с ПК и ДПХ спрямо здравите лица.
- Резултатите показват, че от изследваните други показатели с антиоксидантно значение най-голяма роля за промените в ТАС има нивото на пикочната киселина.
- Установяват се значително по-високи средни стойности на CRP преди операция при пациентите с ПК в сравнение със здравите лица.
- Доказва се, че отстраняването на туморното образуване е способствало за повишаване нивото на ТАС след операция при две трети от пациентите с ПК и ДПХ.
- При пациентите с ПК с нарастване на нивото на PSA намаляват стойностите на ТАС. При пациентите с ДПХ корелацията между PSA и ТАС е изключително слаба. Наблюдават се значими различия в стойностите на PSA и ТАС при пациентите с метастази и без метастази.
- Доказва се, че при сравняването на средните стойности на ТАС при постъпване и при изписване при пациентите с ПК (I-II ст., III ст. и с метастази) се потвърждава наличието на сигнификантни различия, като се запазва тенденцията за по-ниски стойности на ТАС при групата с метастази.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Докторантката е посочила 4 приноса с оригинален и 4 приноса с научно-приложен и потвърдителен характер за определяне нивата на ТАС и някои други по-широко достъпни маркери с антиоксидантно значение при пациенти с ДПХ и ПК, които обективно отразяват значимостта на получените резултати в научен план и приложимостта им реалната клинична практика. Проучването допринася за установяването на промените в антиоксидантния статус преди и след проведено хирургично лечение при пациентите с ДПХ и ПК, а установените зависимости с други маркери на възпаление и антиоксидантна защита могат да послужат за вземане на ефективни решения в ранната диагностика и успешното лечение при тези заболявания

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Във връзка с дисертационния труд д-р Велковска представя 3 публикации в реферирани списания и индексирани в световни база данни, 3 участия в научни форуми, и 1 участие в научно-изследователски проект, което изпълнява минималните национални изисквания от ЗРАСРБ и количествените критерии заложи в ПРАС на МУ-Плевен.

9. Автореферат

Авторефератът е изготвен според изискванията, с качествен илюстративен материал и достатъчен обем за да бъдат напълно отразени основните резултати, постигнати в дисертацията.

10. Критични забележки и препоръки

Нямам критични забележки към проведеното изследване и представените материали. Препоръките отправени към дисертантката при апробацията на дисертационния труд са спазени. Позволявам си да препоръчам на д-р Теодора Велковска да продължи работата по темата, насочвайки се към очертаните в нея направления за бъдещи изследвания, както и към публикуване на резултати от дисертационния труд в международни списания с импакт фактор.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Считам, че дисертационния труд на д-р Теодора Миткова Велковска е изключително актуален, правилно построен, с отлична методология и достоверни резултати. Той съдържа научни и научно-приложни резултати с оригинален принос в науката и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане и Правилника на МУ-Плевен. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на научните изисквания на посочените правилници.

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка на проведеното изследване, представено от дисертационния труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „Доктор“ на д-р Теодора Миткова Велковска по научна специалност „Клинична лаборатория“.

19.05.2025 г.

гр. Пловдив

Рецензент: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

/проф. д-р Таня Денева, д.м./

DISERTATION REVIEW

by Prof. Tanya Ivanova Deneva, MD, PhD

Head of the Clinical Laboratory Department, Faculty of Medicine

Medical University of Plovdiv

Member of the Scientific Jury with order No. 1221/30.04.2025 of the Rector of MU-Pleven regarding a dissertation work for awarding the educational and scientific degree "Doctor" in professional field 7.1. Medicine, doctorate programme:

“Clinical laboratory “

Topic: "Antioxidant status in patients with hyperplasia and carcinoma of the prostate gland"

Author: Dr. Teodora Mitkova Velkovska

Department: Department of "Clinical Laboratory, Clinical Immunology and Allergology", Faculty of Health Care, MU-Pleven

Scientific supervisor: Prof. Adelaida Ruseva, MD, PhD

1. General presentation of the procedure and the doctoral student

The presented set of materials includes:

- Application to the Rector of MU-Pleven for the opening of the procedure for the defense of a dissertation
- CV in European format with the signature of the doctoral student
- Notarized copy of a higher education diploma
- Orders for enrolment; for discharge with the right to defence
- Order for conducting an exam from the individual plan and the corresponding protocol for a passed exam or doctoral minimum in the specialty
- Protocol of the department council for preliminary discussion of the doctoral thesis and the decisions made to open a procedure and for the composition of the scientific jury
- Dissertation work
- Abstract
- List of scientific publications on the topic of the dissertation

- Copies of scientific publications
- List of participation in scientific forums
- List of participation in projects
- Author's certificate for compliance with the minimum national requirements
- Other documents related to the course of the procedure

The review of the documents shows that the procedure for dismissal and the procedure for announcing the defence have been complied with. The documents have been prepared in accordance with the requirements of the Act on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations for its implementation, as well as the Regulations on the terms and conditions for acquiring a scientific degree at the Medical University – Pleven

2. Brief biographical data about the PhD student

Dr. Teodora Mitkova Velkovska graduated from the Medical University of Pleven in 2015. In 2016, she was enrolled in a specialization in clinical laboratory at the Medical University of Pleven and worked as a doctor at the University Hospital "St. Marina" in Pleven. Dr. Velkovska has been a full-time doctoral student in clinical laboratory at the Medical University of Pleven since 2020. In 2022, she successfully acquired a specialty in clinical laboratory and since 2023 has been working as a manager at MDL "Bodymed 99" OOD - Pleven branch.

3. Relevance of the topic and appropriateness of the set goals and objectives

The topic is relevant for medical science and clinical practice as it represents two of the leading and socially significant pathological conditions in men over 50 years of age worldwide - benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PC).

In recent years, significant data have been accumulated on the role of oxidative stress and antioxidant status in the development and progression of these diseases. Knowledge of the mechanisms of oxidative stress in these diseases outlines the need to study several markers for studying antioxidant status (TAS) in assessing disease progression and the effectiveness of antioxidant therapy.

Studies on the assessment of TAS and its relationship with other biomarkers and clinical indicators are essential for the development of more effective diagnostic and therapeutic approaches that will improve the prognosis and quality of life of patients. This offers

new opportunities for the complex determination of biomarkers for antioxidant, immune and anticancer protection of the body in these diseases.

4. Knowing the problem

The doctoral student demonstrates in-depth knowledge of the etiology, prevalence, mechanisms and risk factors responsible for oxidative stress in the general population, as well as specific ones in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer (BPH and PC). A significant number of studies and meta-analyses on the role of oxidative stress and antioxidant protection in these diseases are covered.

Laboratory indicators for assessing antioxidant status and inflammation in patients with BPH and PC are analysed. The doctoral student emphasizes the reliability of analytical methods for TAC research, which is evident from the prepared literature review. 183 literary sources are cited – 5 in Cyrillic and 178 in Latin. The review is divided into important theoretical and methodological guidelines on the topic. Of particular importance is the presentation of methods for studying TAC indicators. Both the advantages and limitations of analytical methods are outlined. The doctoral student manages to correctly use professional terminology, which he analyses and systematizes in a very good way.

Logically, the purpose of the study is derived from the literature review, namely to analyse the levels of TAC in prostate carcinoma and benign prostatic hyperplasia and its correlation with: 1) more widely available markers for assessing antioxidant status such as bilirubin, uric acid and albumin; 2) levels of inflammation markers (CRP, WBC) and 3) levels of the tumor marker PSA. To establish changes in antioxidant status depending on the stage of the disease, as well as before and after surgical treatment.

5. Research methodology

The methodology of the study is presented comprehensively and allows achieving the goal and implementation of 8 clearly formulated tasks in the dissertation. The methods used are selected in detail and adequately. The object and units of observation are defined.

The clinical material includes a total of 135 men studied, in the age range from 54 to 86 years, divided into 4 age groups (up to 60 years, 60-69 years, 70-79 years and over 80 years), who meet the criteria for inclusion and exclusion from the study. The clinical diagnosis is made based on clinical, anamnestic, diagnostic and instrumental methods in accordance with internationally accepted standards and criteria.

The clinical and laboratory methods used have very good analytical reliability. The analytical methodology is described in detail. The reliability of the results is guaranteed using modern statistical analyses.

6. Characteristics and evaluation of the dissertation work

The dissertation work “Antioxidant status in patients with hyperplasia and carcinoma of the prostate gland” is a well-planned, developed and implemented scientific study. The dissertation work is written on 155 standard pages and is illustrated with 64 figures, 61 tables and 4 appendices.

The scientific study is structured as follows: introduction – 2 pages, literature review – 31 pages, aim and objectives - 1 page, material and methods – 13 pages, results and discussion – 73 pages, conclusions – 2 pages, contributions – 1 page; appendices – 11 pages, bibliography - 12 pages.

The introduction outlines the significance of the research problem. The literature review is a systematic focus on clinical and laboratory indicators for assessing antioxidant status and inflammation in patients with BPH and PC. The critical analysis of the literature data enables the doctoral student to correctly formulate the purpose of the study and to justify the individual tasks for its implementation.

The goal of the dissertation is clearly formulated and achieved. The tasks to be performed are specific and follow the set goal.

The section "Material and Methods" is extremely detailed and structured correctly. The applied clinical-laboratory methods for the study of TAC and other markers related to inflammation are described in detail.

The results of the set tasks are described in detail, clearly presented with tables and figures that emphasize the significance of the study. The discussion section demonstrates the skills of the doctoral student to interpret the obtained results with his own justified reasoning and comparison with data from the international literature.

The conclusions are correctly argued, logically justified with clinical-diagnostic application and correspond to the set goal and the tasks performed. They synthesize the analysis of the data from the review and the own study:

- It is proven that the average values of TAC upon admission are significantly lower in patients with PC and BPH compared to healthy individuals.

- The results show that of the other antioxidant indicators studied, the uric acid level plays the greatest role in changes in TAC.
- Significantly higher mean CRP values were found before surgery in patients with PC compared to healthy individuals.
- It is proven that removal of the tumor formation contributed to an increase in the TAC level after surgery in two thirds of patients with PC and BPH.
- In patients with PC, with an increase in the PSA level, TAC values decrease. In patients with BPH, the correlation between PSA and TAC is extremely weak. Significant differences in PSA and TAC values are observed in patients with metastases and without metastases.
- It is proven that when comparing the mean TAC values at admission and at discharge in patients with PC (stages I-II, III and with metastases), the presence of significant differences is confirmed, while the trend for lower TAC values in the group with metastases is maintained.

7. Contributions and significance of the development for science and practice

The doctoral student has indicated 4 contributions of an original nature and 4 contributions of a scientifically applied and confirmatory nature for determining the levels of TAC and some other more widely available markers of antioxidant significance in patients with BPH and PC, which objectively reflect the significance of the obtained results in scientific terms and their applicability in real clinical practice.

The study contributes to the establishment of changes in the antioxidant status before and after surgical treatment in patients with BPH and PC, and the established dependencies with other markers of inflammation and antioxidant protection can serve for making effective decisions in the early diagnosis and successful treatment of these diseases.

8. Assessment of dissertation publications

In connection with the dissertation work, Dr. Velkovska presents 3 publications in refereed journals and indexed in a global database, 3 participations in scientific forums, and 1 participation in a research project, which meets the minimum national requirements of the Act on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations for its implementation, as well as the Regulations on the terms and conditions for acquiring a scientific degree at the Medical University – Pleven

9. Autor's abstract

The abstract is prepared according to the requirements, with high-quality illustrative material and sufficient volume to fully reflect the main results achieved in the dissertation.

10. Critical remarks and recommendations

I have no critical remarks about the conducted research and the presented materials. The recommendations made to the doctoral candidate during the approval of the dissertation have been complied with. I would like to recommend that Dr. Teodora Velkovska continue her work on the topic, focusing on the directions for future research outlined therein, as well as publishing the results of the dissertation in international journals with an impact factor.

CONCLUSION

I believe that the dissertation work of Dr. Teodora Mitkova Velkovska is extremely up-to-date, properly constructed, with excellent methodology and reliable results. It contains scientific and applied scientific results with an original contribution to science and meets all the requirements of the Act on the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations for its implementation and the Regulations of MU-Pleven. The presented materials and dissertation results fully comply with the scientific requirements of the regulations.

Due to the above, I confidently give my positive assessment of the conducted research, presented by the dissertation work, abstract, achieved results and contributions, and I propose to the esteemed scientific jury to award the educational and scientific degree "Doctor" to Dr. Teodora Mitkova Velkovska in the scientific specialty of "Clinical Laboratory".

19.05.2025 г.

Plovdiv

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

Prof. Tanya Ivanova Deneva, MD, PhD