



До Председателя на Научно жури,
определено със заповед №1221/30.04.2025г.
на Ректора на Медицински университет – Плевен
и на основание Протокол №45/28.04.2025г.

СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Ирена Иванова Генчева – Ангелова, д.м.

научна специалност Клинична лаборатория,

Доцент към катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология“,

Факултет Здравни грижи, Медицински университет – Плевен

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'Доктор'

професионално направление 7.1 Медицина

докторска програма “Клинична лаборатория“

Автор: д-р Теодора Миткова Велковска

Форма на докторантурата: редовна форма

Катедра: „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология“, МУ - Плевен

Тема: „Антиоксидантен статус при пациенти с хиперплазия и крцином на простатната жлеза“

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

1. Общо представяне на процедурата

Представеният комплект материали съответства на изискванията на процедурата за придобиване на ОНС „Доктор“, съгласно правилника на МУ – Плевен и включва всички необходими документи.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Теодора Велковска е родена през 1989г. Завършва МГ „Гео Милев“, гр. Плевен през 2008г. и Медицина в МУ – Плевен през 2015г. През 2016г. започва специализация по „Клинична лаборатория“ към УМБАЛ „Св. Марина“-Плевен. През 2022г. придобива специалност по Клинична лаборатория. От 2020г. до 2024г. е редовен докторант по клинична лаборатория към МУ- Плевена в докторска програма “Клинична

лаборатория“, професионално направление 7.1 Медицина. От 2016г. до момента работи в УМБАЛ „Св. Марина“ –Плевен.

3. Актуалност на темата

Простатната жлеза е сред най-често засяганите органи от заболявания при мъжете, като доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ) и простатният карцином (ПК) са двете най-разпространени и социалнозначими патологични състояния.

ПК е най-често диагностицираният рак сред мъжете в развития свят. Той е вторият по честота след белодробния карцином в световен мащаб сред мъжете и пета водеща причина за смърт, причинена от рак. В световен мащаб има големи различия в нивата на заболяемост и смъртност от ПК, като в някои страни, включително България, нивата все още остават нарастващи. Докато ПК е най-често диагностицирания при възрастните мъже рак, то ДПХ е най-често поставяната урологична диагноза при възрастните мъже, с честота над 62%.

Нарастващото внимание на научната общност привлича ролята на оксидативния стрес (ОС) и антиоксидантния статус в развитието и прогресията на тези две заболявания. Определянето на тоталния антиоксидантен статус (ТАС) с различни лабораторни методи може да предостави ценна информация за състоянието на антиоксидантната защита в организма и да покаже потенциалната му роля като показател при ДПХ и ПК.

Клиничната лаборатория има важна роля в диагностиката, проследяването и лечението на пациентите с ДПХ и ПК, независимо от възможностите на образните изследвания и биопсията. Тя предлага тестове с висока специфичност и чувствителност. Освен определянето на нивата на PSA(простат специфичен антиген) като основен туморен маркер в диагностиката и проследяването на тези две заболявания, изследването на левкоцитите (WBC) и C- Реактивен Протеин (CRP) като маркери на възпаление, интерес представляват и някои широко използвани в лабораторната практика показатели като албумин, общ билирубин и пикочна киселина, като съединения с антиоксидантна функция в организма. Наред с тях, от особен интерес е определянето нивата на ТАС, който може да даде информация за цялостния антиоксидантен статус.

Различни проучвания подчертават ролята на ОС в патогенезата на ДПХ и ПК, като се фокусират върху изследването на различни маркери, включително ТАС при различни патологии, но данните за оценка му при тези две заболявания на простатната жлеза не са голям брой.

Съществуват някои нерешени въпроси и проблеми по темата, които са от съществено значение за разбирането, ранна диагностика и успешно лечение, а именно: вариабилността в методите за измерване на ТАС; ефекта на придружаващите фактори, вкл. възраст, диета, начин на живот и наличие на съпътстващи заболявания; дългосрочните клинични последици; ефекта от антиоксидантната терапия. Допълнителни клинични изследвания, насочени към оценката на ефективността на антиоксидантната терапия, могат да открият нови възможности за превенция и лечение на тези две заболявания на простатната жлеза. Това би могло да има значително въздействие върху подобряването на качеството на живот на пациентите и да доведе до намаляване на заболяемостта и смъртността.

В България до момента не е провеждано подобно проучване, което прави настоящото изследване, ново, актуално и важно за медицинската общност. Оценката на ТАС и неговата връзка с други биомаркери и клинични показатели може да предостави ценна информация за патогенезата на ДПХ и ПК.

Това, определя темата на дисертационния труд като актуална, оригинална и полезна за клиничната практика. Резултатите от проучването могат да допринесат за разбирането на ролята на антиоксидантния статус при пациенти с ДПХ и ПК, предоставяйки нови перспективи за диагностиката, превенцията и лечението им.

4. Оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 154 стандартни страници и е онагледен с 64 фигури, 61 таблици и 4 приложения. Оформен е в следните раздели: Заглавна страница, Съдържание (3 страници), Използвани съкращения(2 страници), Въведение(2 страници), Литературен обзор(32 страници), Цел и задачи(1 страница), Материал и методи(13 страници), Резултати и обсъждане(69 страници), Изводи(2 страници) и Приноси(2 страници). Библиографията съдържа 183 заглавия - 5 на кирилица и 178 на латиница.

5. Структура на дисертационния труд

Структурата и съдържанието са представени коректно и подробно. Изведени са най-често използваните съкращения. Отделните глави и подглави са надлежно оформени, което дава яснота и прегледност на дисертационния труд.

Литературният обзор е много добре структуриран и включва актуална информация по темата. Представени са подробно епидемиологичните данни за рак на простатата и доброкачествената простатна хиперплазия в световен и национален мащаб. Описани са класификацията на ПК, методите за скрининг и диагностика,

рисковите фактори за развитие на ДПХ и ПК. Оценени са оксидативния стрес и антиоксидантна защита. Разгледани са реактивните кислородни видове и тяхната роля в развитието на двете заболявания. Оценени са възможностите на лабораторните показатели, използвани за оценка на антиоксидантния статус и възпаление, като ТАС, CRP и др. Обърнато е внимание на значението на методите на лечение на ДПХ и ПК за възстановяването на организма след операция и повлияването ѝ върху маркерите на възпаление и ТАС.

Вижда се, че докторантката отлично познава проблема и представя задълбочен анализ.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана, 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, преди и след проведено хирургично лечение.

Задачите са осем и логично следват поставената в дисертацията цел.

Материал и методи – По своя характер проучването е проспективно и сравнително с използване на контролна група. За целите на проучването д-р Велковска е подбрала две групи - таргетна и контролна. Критериите за включване и изключване са ясно дефинирани. Таргетната група пациенти се състои от 90 мъже със заболяване на простатната жлеза, доказани хистологично и оперирани в урологична клиника на УМБАЛ „Света Марина“ - Плевен. Броят на пациентите с ПК е 45 със средна възраст $69,87 \pm 6,233$ години и 45 с доказана ДПХ на средна възраст $70,47 \pm 7,322$ години. Контролната група се състои от 45 клинично здрави мъже, на средна възраст $69,44 \pm 6,621$ години, посетили УМБАЛ „Света Марина“-Плевен по повод на профилактичен преглед, включващ и лабораторни изследвания. При всички участници в проучването са спазени препоръките в „Ethical Issues in Patient Safety Research: Interpreting Existing Guidance“ на СЗО. Спазени са процедурите в съответствие с етичните стандарти на Комисията по човешки изследвания, също и Декларацията от Хелзинки. Всички мъже са подписали информирано съгласие за медицинските дейности. Проучването е одобрено от Комисията по Етика на научно-изследователската дейност (КЕНИД) при МУ-Плевен. Кръв за лабораторен анализ е взета в съответствие с лабораторния стандарт. Методите, използвани за целите на

проучването са: интервю, клиничен урологичен преглед, хистологичен анализ, лабораторни изследвания и статистически анализ.

Резултати и обсъждане – резултатите от проучването са представени в 8 раздела, в съответствие с поставените задачи, добре онагледени в табличен и графичен вид, придружени с коментар. Представени са основните описателни характеристики на групите по показателя „възраст“: средна аритметична величина, стандартно отклонение,

доверителен интервал, медиана, минимална и максимална стойности, обхват, коефициент на асиметрия (skewness). Установена е ролята на някои фактори от начина на живот на пациентите с ПК и ДПХ върху развитието на съответното заболяване, като: консумацията на плодове и зеленчуци; употребата на червено вино; роля на тютюнопушенето; роля на спортуването; роля на ИТМ (индекса на телесната маса); прием на антиоксиданти; наличие на роднини в семейството със злокачествено заболяване; наличие на диабет и ревматоиден артрит. Сравнени са серумните нива на ТАС при здрави контроли и при пациенти с ПК и ДПХ. Установени са нивата на корелация между получените резултати за ТАС и другите коментирани показатели с антиоксидантно значение. Потвърдена е връзката между ТАС и маркерите за възпаление, С-реактивен протеин и общ брой левкоцити. Обсъдено е влиянието на вида оперативна техника върху резултатите от определяне на ТАС и на другите показатели. Установено е какви промени са настъпили във всяка отделна група и ефекта от отстраняването на туморното новообразуване върху нивата на ТАС и изследваните лабораторни показатели. Сравнени и анализирани са средните нива на ТАС, на другите показатели с антиоксидантно значение и на маркерите за възпаление при пациенти с ПК и ДПХ преди и след оперативната интервенция. Разгледани са промените в стойностите на PSA в зависимост от стадия на заболяването и наличието на метастази.

В дисертационният труд са изведени **8 извода**, които са в съответствие с получените резултати и са логично изведени от поставените задачи. Забележката ми тук е, че някои от изводите са прекалено дълги.

Приносите в дисертационния труд са разделени в две категории: с оригинален характер и с научно-приложен и потвърдителен характер.

6. Автореферат и публикации, свързани с дисертационния труд:

Авторефератът, като съдържание и качество, представя пълно резултатите от научното търсене в дисертацията. Дисертантът има 3 научни публикации и 3 участия в

научни форуми, свързани с дисертационния труд. Участвал е в един научен проект на МУ – Плевен.

7. Препоръки и забележки

Препоръката ми по отношение на библиографията е, че по – коректно е подредбата на литературни източници да разделя тези на кирилица от тези на латиница.

8. Заключение:

Дисертационният труд на д-р Теодора Велковска „Антиоксидантен статус при пациенти с хиперплазия и крцином на простатната жлеза“ е актуален и правилно структуриран. Докторантката показва, че може да провежда самостоятелно комплексни научни проучвания.

Дисертацията отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България(ЗАРСБ), Правилника за неговото прилагане и Правилника за развитие на академичния състав в МУ – Плевен за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“.

Убедено давам **положително** становище и приканвам уважаемите членове на Научното жури, да присъдят образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Клинична лаборатория“ на д-р Теодора Миткова Велковска.

7.05.2025г.

гр. Плевен

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

/доц. Д-р Ирена Генчева, д.м./

To the Chairman of the Scientific Jury,
determined by Order no.1221/30.04.2025
of the Rector of Medical University – Pleven
and on the basis of Protocol No.45/28.04.2025

OPINION

By Assoc. Prof. Irena Ivanova Gencheva – Angelova, MD, PhD

scientific specialty Clinical Laboratory,

Associate Professor at the Department of “Clinical Laboratory, Clinical Immunology and Allergology”,

Faculty of Health Care, Medical University – Pleven

on a dissertation for awarding the educational and scientific degree ‘Doctor’

professional direction 7.1 Medicine

Doctoral program “Clinical Laboratory”

Author: Teodora Mitkova Velkovska, MD

Form of doctoral studies: regular form

Department: “Clinical Laboratory, Clinical Immunology and Allergology”, Medical University – Pleven

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

Scientific supervisor: Prof. Adelaida Ruseva, MD, PhD, Medical University – Pleven

1. General presentation of the procedure

The presented set of materials complies with the requirements of the procedure for acquiring the ESD ‘Doctor’, according to the regulations of Medical University – Pleven and includes all necessary documents.

2. Biographical data of the doctoral student

Tedora Velkovska, MD, was born in 1989. She graduated “Geo Milev” Secondary School, Pleven in 2008 and Medicine at Medical University – Pleven in 2015. In 2016, she began specializing in “Clinical Laboratory” at the University Hospital “St. Marina” – Pleven, acquiring the specialty in 2022. From 2020 to 2024, she was a full-time doctoral student at

Medical University – Pleven in the doctoral program “Clinical Laboratory”, professional field 7.1 Medicine. From 2016 to present, she has been working at University Hospital “St. Marina” – Pleven.

3. Relevance of the topic

The prostate gland is among the organs most commonly affected by diseases in men, with benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate carcinoma (PC) being the two most common and socially significant pathological conditions.

PC is the most commonly diagnosed cancer in men in the developed world. It is the second most common cancer in men worldwide after lung cancer and the fifth leading cause of cancer death. There are large differences in the incidence and mortality rates of PC worldwide, with rates still increasing in some countries, including Bulgaria. While PC is the most commonly diagnosed cancer in adult men, BPH is the most common urological diagnosis in adult men, with a prevalence of over 62%.

The growing attention of the scientific community is focusing on the role of oxidative stress (OS) and antioxidant status in the development and progression of the two diseases. Determination of total antioxidant status (TAS) with various laboratory methods can provide valuable information about the state of antioxidant defense in the body and show its potential role as an indicator in BPH and PC.

Clinical laboratory has an important role in the diagnosis, monitoring and treatment of patients with BPH and PC, regardless of the possibilities of imaging studies and biopsy. It offers tests with high specificity and sensitivity. In addition to determining the levels of PSA (prostate specific antigen) as the main tumor marker in the diagnosis and monitoring of these two diseases, the total number of leukocytes (WBC) and C-Reactive Protein (CRP) as markers of inflammation, some widely used in laboratory practice indicators such as albumin, total bilirubin and uric acid, as compounds with antioxidant function in the body, are also of interest. Along with them, the determination of TAC levels, which can provide information about the overall antioxidant status, is of particular interest.

Various studies have highlighted the role of OS in the pathogenesis of BPH and PC, focusing on the study of various markers, including TAC in different pathologies, but data on its evaluation in these two prostate diseases are lacking.

There are some unresolved questions and problems on the topic that are essential for the understanding, early diagnosis and successful treatment, namely: variability in methods for measuring TAC; the effect of accompanying factors, including age, diet, lifestyle and the

presence of comorbidities; long-term clinical consequences; the effect of antioxidant therapy. Additional clinical studies aimed at evaluating the effectiveness of antioxidant therapy may open new opportunities for the prevention and treatment of these two prostate diseases. This could have a significant impact on improving the quality of life of patients and lead to a decrease in morbidity and mortality.

No such study has been conducted in Bulgaria to date, which makes it new, relevant and important for the medical community. The assessment of TAC and its relationship with other biomarkers and clinical indicators may provide valuable information about the pathogenesis of BPH and PC.

This determines the topic on the dissertation work as up-to-date, original and useful for the clinical practice. The results from the study can contribute for better understanding of the role of antioxidant status in patients with BPH and PC, providing new prospects for diagnosis, prevention and treatment.

4. Dissertation evaluation

The dissertation is written on 154 standard pages and is illustrated with 64 figures, 61 tables and 4 appendices. It is divided in the following sections: Title page, Table of contents (3 pages), Abbreviations used (2 pages), Introduction (2 pages), Literature review (32 pages), Aim and objectives (1 page), Material and methods (13 pages), Results and discussion (69 pages), Conclusions (2 pages) and Contributions (2 pages). The bibliography contains 183 titles – 5 in Cyrillic and 178 in Latin script.

5. Structure of the dissertation

The structure and content are presented correctly and in detail. The most frequently used abbreviations are listed. The individual chapters and subchapters are properly formatted, which provides clarity and readability of the dissertation work.

The literature review is properly structured and includes up-to-date information on the topic. Epidemiological data on PC and BPH on a global and national scale are presented in detail. The classification of PC, screening and diagnostic methods, risk factors for the development of BPH and PC are described. Oxidative stress and antioxidant protection are assessed. Reactive oxygen species and their role in the development of both diseases are examined. The capabilities of laboratory indicators used to assess antioxidant status and inflammation, such as TAC, CRP, etc., were evaluated. Attention was paid to the importance

of BPH and PC treatment methods for the recovery of the body after surgery and their impact on markers of inflammation and TAC.

It is evident that the doctoral candidate possesses a thorough understanding of the research problem and provides a comprehensive analysis.

The purpose of the dissertation is clearly formulated, namely to analyze the fields of TAC at PC and BPH and its correlational dependencies with: 1) wider accessible markers for assessment on antioxidant status as bilirubin, urinary acid and albumin; 2) levels on markers on inflammation (CRP, WBC) and 3) levels on tumor PSA marker. To establish changes in antioxidant-dependent status depending on the stage of the disease, before and after surgical treatment.

Tasks logically follow the goal set in the dissertation.

Material and methods – The study is prospective and comparative in nature with the use of a control group. For the purposes of the study, the candidate has selected two groups - target and control. The inclusion and exclusion criteria are clearly defined. The target group of patients consists of 90 men with prostate disease, proven histologically and operated on in the Urology clinic of University Hospital “St. Marina” – Pleven. The number of patients with PC is 45 with a mean age of 69.87 ± 6.233 years and 45 with proven BPH with a mean age of 70.47 ± 7.322 years. The control group consists of 45 clinically healthy men, with a mean age of 69.44 ± 6.621 years, who visited the University Hospital “St. Marina” – Pleven for a preventive examination, including laboratory tests. All participants in the study followed the recommendations of the WHO’s “Ethical Issues in Patient Safety Research: Interpreting Existing Guidance”. The procedures were in accordance with the ethical standards of the Committee on Human Research, as well as the Declaration of Helsinki. All men signed informed consent for medical activities. The study was approved by the Research Ethics Committee (REC) at Medical University – Pleven. Blood for laboratory analysis was taken in accordance with the laboratory standard. The methods used for the purposes of the study were: interview, clinical urological examination, histological analysis, laboratory tests and statistical analysis.

Results and discussion – the results of the study are presented in 8 sections, in accordance with the tasks set, well illustrated in tabular and graphical form, accompanied by commentary. The main descriptive characteristics of the groups by the indicator “age” are presented: arithmetic mean, standard deviation, confidence interval, median, minimum and maximum values, range, skewness coefficient. The role of certain lifestyle factors in patients with PC and BPH on the development of the respective disease has been established, such as:

consumption of fruits and vegetables; use of red wine; role of smoking; role of exercise; role of BMI (body mass index); intake of antioxidants; presence of relatives in the family with malignant disease; presence of diabetes and rheumatoid arthritis. Serum TAS levels were compared in healthy controls and in patients with PC and BPH. Correlation levels were established between the obtained results for TAS and the other commented indicators with antioxidant significance. The relationship between TAS and inflammatory markers, C-reactive protein and total leukocyte count, has been confirmed. The influence of the type of surgical technique on the results of determining TAS and other indicators was discussed. It was determined what changes occurred in each individual group and the effect of the removal of the tumor on the levels of TAS and the laboratory parameters studied. The average levels of TAS, other indicators of antioxidant significance, and inflammatory markers in patients with PC and BPH before and after surgery were compared and analyzed. Changes in PSA values depending on the stage of the disease and the presence of metastases were examined.

The dissertation presents **8 conclusions** that are in accordance with the results obtained and are logically derived from the tasks set. It is worth noting that certain conclusions were prolonged.

Contributions in the dissertation are divided into two categories: original and applied science and confirmatory nature.

6. Abstract and publications related to the dissertation:

The abstract, in terms of content and quality, fully presents the results of the scientific research in the dissertation. The dissertation candidate has 3 scientific publications and 3 participations in scientific forums related to the dissertation work. She participated in one scientific project of Medical University – Pleven.

7. Recommendations and remarks

I recommend that the bibliography be organized by separating sources written in Cyrillic script from those in Latin script, as this would enhance clarity and consistency.

8. Conclusion:

Teodora Velkovska, MD's dissertation "Antioxidant status in patients with hyperplasia and carcinoma of the prostate gland" is up-to-date and properly structured. The doctoral student shows that she can independently conduct complex scientific research.

The dissertation meets all the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria (LDASRB), the Rules for its implementation and the Rules for the Development of the Academic Staff at Medical University – Pleven for the acquisition of the educational and scientific degree ‘Doctor’.

I confidently give **a positive** opinion and invite the respected members of the Scientific Jury to award the educational and scientific degree ‘Doctor’ in the scientific specialty “Clinical Laboratory” to Teodora Mitkova Velkovska, MD.

05/07/2025

Pleven, Bulgaria

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

/Assoc. Prof. Dr. Irena Gencheva, MD, PhD/