

РЕЦЕНЗИЯ

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

Ръководител Катедра Клинична лаборатория, Медицински факултет

Медицински Университет – Пловдив

Член на Научно жури с заповед № 3638/28.11.2023 г. на Ректора на МУ-Плевен относно дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ по професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма: „Клинична лаборатория“

Тема: „Промяна в нивата на някои белтъци при жени с овариални тумори“

Автор: Д-р Валерия Здравкова Рачева

Форма на докторантурата: Редовна форма на обучение

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

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

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с условията и по реда на ЗРАСРБ, на ППЗРАСРБ и ПРАС на МУ–Плевен 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 Валерия Здравкова Рачева завършва медицина през 1997 г. в ВМИ гр. Шумен. През 2008 г. е зачислена за специализация по клинична лаборатория в МУ- Плевен и работи като в УМБАЛ „Д-р Георги Странски” гр. Плевен, Централна Клинична лаборатория. През 2013 г. успешно придобива специалност по клинична лаборатория и започва работа като лекар специалист в клинична лаборатория СБАЛАГ „Св. Марина“ гр. Плевен . Д-р Рачева от 2018 г. е асистент в Катедрата по физика, биофизика, предклинични и клинични науки на Факултета по Фармация на МУ-Плевен. От 2019 г. след проведен конкурс заема длъжността завеждащ Клинична лаборатория към УМБАЛ „Св.Марина“, гр. Плевен и е редовен докторант в Катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология“ на МУ- Плевен

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

Темата е актуална за медицинската наука и клиничната практика тъй като представя едно от водещите онкологични и обществено значими-заболявания при жените – овариалният карцином, който засяга жени от всички възрастови групи и в голям процент от случаите се диагностицира в късен стадий, когато лечебните резултати са незадоволителни. Опитите за въвеждане на скрининг за ранна диагноза на овариален карцином са нерешени проблеми както в България, така и в развитите страни. Ето защо идентифицирането на серумни биомаркери или биомаркерни панели с висока диагностична специфичност и чувствителност, които могат да подпомогнат откриването на овариалния карцином в ранен стадий е от огромно значение за терапията и за подобряване на преживяемостта на жените с тази диагноза.

Изхождайки от горе написаното считам, че темата на д-р Валерия Рачева е изключително приложима в клинично-лабораторната практика – изследвани са широк спектър от серологични бимаркери със специфични и чувствителни методи. Докторантката акцентира върху тяхното валидиране и приложимост в клиничната лаборатория, като представя биомаркери с най-висока информативна стойност поотделно и в мултимаркерни модели, което определя научно-приложния и оригинален принос на разработения дисертационен труд. В представения дисертационен труд д-р Рачева проучва прогностичната стойност на изследваните биомаркери за доказване на овариални тумори , както и предлага диагностичен

алгоритъм с изследваните биомаркери при овариален карцином. Това предоставя бъдещи насоки и възможности за определяне на потенциалното им диференциално диагностично значение при разграничаване на злокачествените от доброкачествените овариални тумори.

4. Познаване на проблема

Докторантът показва задълбочени познания в областта на клиничното приложение на най-често използваните серумните биомаркери при овариален карцином и представя задълбочен анализ на резултати от редица проучвания за надеждността и ефикасността на използваните панели от различни биомаркери за откриване на овариален карцином, което е видно от изготвения литературен обзор. Цитирани са 160 литературни източници, от които 4 на кирилица и 156 на латиница. Обзорът е разделен на важни теоретични и методични насоки по тематиката: епидемиология на овариалните тумори, стадиране и диагностициране с акцент върху клиничното приложение на изследваните туморните маркери.

Особено важно е представянето на новите диагностични подходи за доказване на овариалните тумори по отношение както на потенциални единични биомаркери, така и на панели от биомаркери. Очертани са както предимствата, така и ограниченията на клиничната им приложимост и валидиране в практиката. Докторантът успява правилно да използва професионалната терминология, която анализира и систематизира по много-добър начин. Самото насочване към тази актуална тема показва познаване на проблема и предизвикателствата при анализ и интерпретация на данните от направени проучвания в клиничната практика.

Логично, от направения литературен обзор се извежда целта на проучването да се проследи промяната на концентрацията на пет протеина –транстиретин, трансферин, АпоА1 липопротеин, β_2 микроглобулин и СА125 при жени с овариални тумори и да се проучи тяхната информативна стойност и диагностичните им възможности за ранно доказване на овариален тумор, както и за предоперативното разграничаване на овариален карцином от доброкачествените овариални заболявания.

5. Методика на изследването

Методиката на проучването е представена изчерпателно и позволява постигане на целта и изпълнението на 6 ясно формулирани задачи в дисертационния труд. Използваните методи са подбрани детайлно и адекватно. Определени са обекта и единиците на наблюдение.

Клиничния материал включва 180 лица на възраст между 21-83 години, разделени на групи – 2 таргетна подгрупи - 60 жени с хистологично доказан овариален карцином и 60 жени с хистологично доказана овариална киста и контролна група от 60 здрави жени при стриктно спазване на критериите за подбраните критерии за включване в проучването. Изработени са

анкетни карти за всяка група изследвани лица – контролна и съответните клинични групи с овариална патология.

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 висока аналитична надеждност. С детайлно описание на аналитичната методология. Достоверността на резултатите е гарантирана от използването на съвременни статистически анализи.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд „Промяна в нивата на някои белтъци при жени с овариални тумори“ е добре планирано, разработено и осъществено проспективно научно проучване. Написан е на 180 стандартни страници и съдържа 79 фигури, 65 таблици и 5 приложения. Научното проучване е структурирано както следва: въведение – 2 страници, литературен обзор – 35 страници, цел и задачи - 2 страници, материал и методи – 18 страници, резултати – 64 страници, обсъждане – 16 страници, изводи – 3 страници, приноси – 2 страница; приложения – 11 страници, библиография - 20 страници.

Въведението очертава значимостта на изследвания проблем. 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.

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 и съответстват на поставената цел и изпълнените задачи. Те синтезират анализа на данните от обзора и собственото проучване.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Приносите са собствени, оригинален с научно-приложен и потвърдителен характер които обективно отразяват значимостта на получените резултати в научен план и приложимостта им реалната клинична практика.

Приносите с оригинален характер доказват, че:

- За първи път у нас е осъществено проучване и анализ на промените в концентрациите на пет протеина – TTR, TFR, ApoA1LP, CA125 и β_2 MG при жени с овариални тумори;
- За първи път у нас е осъществено проучване и анализ на промените в концентрациите на петте биомаркера и техните възможности за разграничаването на доброкачествени от злокачествени овариални тумори; .
- За първи път у нас се прави опит за определяне на прагови стойности на нивата на петте серумни белтъка/ като предсказващи овариален тумор и като разграничаващи доброкачествени от злокачествени овариални тумори;
- За първи път у нас е използвана адекватна система от статистически методи за комплексен анализ и моделиране на връзки на биомаркерите с оглед на тяхната диагностична стойност при определяне на риск от овариален тумор и с оглед тяхното прилагане в предоперативната диагностика за разграничаване на ОК от овариална киста.

Приносите с научно-приложен и потвърдителен характер са:

- Анализирани са значителна по обем литература по темата, потвърждаваща актуалността на проблема и доказваща необходимостта от ефективни програми за ранно откриване на овариален карцином
- Анализирани са информативната стойност и диагностичните възможности на биомаркерите при наличието на овариален тумор и в предоперативната диференциална диагноза на овариален карцином и доброкачествените овариални тумори
- Потвърждават се настъпващите промени в концентрациите на петте плазмени белтъка при жени с овариален карцином, заети в признатия от FDA OVA1 тест, а именно понижаване на концентрацията на транстиретин, трансферин и ApoA1липопротеин и повишаване концентрацията на CA125 и β_2 - микроглобулин
- Проучена е зависимостта между стойностите на биомаркерите и менопаузалния статус и се потвърди ролята на менопаузалния статус като фактор, влияещ върху промените в нивата на петте биомаркера при жените с овариален тумор.

- Създаден е софтуерен продукт - формула за вероятност в % за наличие на овариален тумор според получени стойности на концентрациите на транстиретин и СА125 формула за вероятността в % диагностициран вече овариален тумор да бъде доброкачествен.

- Получените резултати могат да послужат като информационна база за оптимизиране на диагностичния процес при пациентки с овариален тумор, с оглед ранното откриване на рак на яйчника.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Във връзка с дисертационния труд д-р Валерия Рачева представя 3 публикации като първи автор реферирани и индексирани в Scopus и Web of Science, 1 участие в научен форум и 2 участия в научно-изследователски проекти, което изпълнява минималните национални изисквания от ЗРАСРБ и количествените критерии заложиени в ПРАС на МУ-Плевен.

9. Лично участие на докторанта

В предложения дисертационен труд докторантката има цялостно лично участие и всички дадени заключения, приноси и получени резултати са нейна лична заслуга.

10. Автореферат

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

12. Критични забележки и препоръки

Нямам критични забележки към проведеното изследване и представените материали. Препоръчвам д-р Валерия Рачева да продължи своите бъдещи изследвания в тази актуална научна област.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Считам, че дисертационния труд на д-р Валерия Здравкова Рачева 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.

Дисертационният труд показва, че докторантът притежава задълбочени знания и професионални умения по научната специалност Клинична лаборатория, като показва качества и умения за самостоятелно извършване на научно изследване.

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 Валерия Здравкова Рачева по научна специалност „Клинична лаборатория“

15.01.2024 г

гр. Пловдив

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

Рецензент: проф. д-р Таня Денева, дм.

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. 3638/28.11.2023 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: "Change in the levels of some proteins in women with ovarian tumors"

Author: Valeria Zdravkova Racheva, MD

Form of doctoral study: Regular form of study

Department: Clinical Laboratory, Clinical Immunology and Allergology, MU-Pleven

Research supervisor: Prof. Adelaida Ruseva, MD, PhD

1. General presentation of the procedure and the PhD candidate

The presented set of materials on paper / electronic media is in accordance with the terms and conditions of the law on the development of the academic staff in the Republic of Bulgaria, the regulations for the implementation of the law and the regulations for the development of the academic staff of the Medical University - Pleven and includes:

- Application to the Rector of MU-Pleven for disclosure of the procedure for the defense of a dissertation work
- CV in European format with the doctoral student's signature
- a notarized copy of a higher education diploma
- enrollment orders; for deduction with right of defense
- an order to conduct an exam from the individual plan and a corresponding protocol for a passed exam or doctoral minimum
- abstract

- a list of scientific publications on the topic of the dissertation
- copies of scientific publications
- list of participations in scientific forums
- list of participations in projects
- author's certificate of compliance with the minimum national requirements
- other documents related to the course of the procedure

A review of the documents shows that the deduction procedure and the procedure for declaring protection have been followed. The documents have been prepared in accordance with the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations for its Application, as well as the Regulations for the Terms and Conditions for Acquiring a Scientific Degree at the Medical University – Pleven

2. Biography of the dissertation Author

Dr. Valeria Zdravkova Racheva, MD graduated in medicine in 1997 at the Medical University of Shumen. In 2008, she was enrolled for specialization in clinical laboratory at MU-Pleven and works as in the "Dr. Georgi Stranski" UMBAL, Pleven, Central Clinical Laboratory. In 2013, she successfully acquired a specialty in clinical laboratory and began working as a specialist doctor in the clinical laboratory SBALAG "St. Marina" Pleven. Since 2018, Dr. Racheva has been an assistant at the Department of Physics, Biophysics, Preclinical and Clinical Sciences of the Faculty of Pharmacy of MU-Pleven. Since 2019, after a competition, she holds the position of head of the Clinical Laboratory at the "St. Marina" UMBAL, Pleven, and is a full-time doctoral student at the "Clinical Laboratory, Clinical Immunology and Allergology" Department of the Medical University of Pleven

3. Subject relevance and appropriateness of the set goals and tasks

The topic is relevant for medical science and clinical practice as it presents one of the leading oncological and socially significant diseases in women - ovarian carcinoma, which affects women of all age groups and in a large percentage of cases is diagnosed at a late stage, when treatment results are unsatisfactory. Attempts to introduce screening for the early diagnosis of ovarian carcinoma are unsolved problems both in Bulgaria and in developed countries. Therefore, the identification of serum biomarkers or biomarker panels with high

diagnostic specificity and sensitivity that can help detect ovarian carcinoma at an early stage is of great importance for therapy and to improve the survival of women with this diagnosis.

Based on the above, I believe that Dr. Valeria Racheva's topic is extremely applicable in clinical and laboratory practice - a wide range of serological biomarkers have been studied with specific and sensitive methods. The PhD student emphasizes their validation and applicability in the clinical laboratory, presenting biomarkers with the highest informative value individually and in multi-marker models, which determines the scientific-applied and original contribution of the developed dissertation work. In the presented dissertation, Dr. Racheva studies the prognostic value of the studied biomarkers for proving ovarian tumors, as well as offers a diagnostic algorithm with the studied biomarkers for ovarian carcinoma. This provides future guidance and opportunities to determine their potential differential diagnostic value in distinguishing malignant from benign ovarian tumors.

3. Knowing the problem

The PhD student demonstrates in-depth knowledge of the clinical application of the most used serum biomarkers in ovarian carcinoma and presents an in-depth analysis of results from several studies on the reliability and efficacy of the used panels of various biomarkers for the detection of ovarian carcinoma, which is evident from the prepared Literature review. 160 literary sources are cited, of which 4 are in Cyrillic and 156 are in Latin. The overview is divided into important theoretical and methodological guidelines on the subject: epidemiology of ovarian tumors, staging and diagnosis with an emphasis on the clinical application of the studied tumor markers.

Of particular importance is the presentation of new diagnostic approaches for the evidence of ovarian tumors in terms of both potential single biomarkers and panels of biomarkers. Both the advantages and limitations of their clinical applicability and validation in practice are outlined. The doctoral student manages to correctly use professional terminology, which he analyzes and systematizes in a very good way. The very targeting of this current topic shows knowledge of the problem and challenges in analysis and interpretation of data from studies done in clinical practice.

Logically, from the literature review, the purpose of the study is to follow the change in the concentration of five proteins - transthyretin, transferrin, ApoA1 lipoprotein, β_2 micro-

globulin and CA125 in women with ovarian tumors and to study their informative value and their diagnostic possibilities for early detection, proving an ovarian tumor, as well as for the preoperative differentiation of ovarian carcinoma from benign ovarian diseases.

5. Research methodology

The research methodology is comprehensively presented and allows the achievement of the goal and the implementation of 6 clearly formulated tasks in the dissertation work. The methods used are selected in detail and adequately. The object and units of observation are defined.

The clinical material includes 180 persons aged between 21-83 years, divided into groups - 2 target subgroups - 60 women with histologically proven ovarian carcinoma and 60 women with histologically proven ovarian cyst and a control group of 60 healthy women in strict compliance with the selection criteria for inclusion in the study. Questionnaire cards were made for each group of subjects - control and corresponding clinical groups with ovarian pathology.

The clinical diagnosis is based on clinical, anamnestic, diagnostic, and instrumental methods in accordance with internationally accepted standards and criteria.

The clinical-laboratory methods used are of high analytical reliability. With a detailed description of the analytical methodology. The reliability of the results is guaranteed using modern statistical analyses.

6. Characterization and evaluation of the dissertation work The dissertation "Change in the levels of certain proteins in women with ovarian tumors" is a well-planned, designed and executed prospective scientific study. It is written in 180 standard pages and contains 79 figures, 65 tables and 5 appendices. The scientific study is structured as follows: introduction – 2 pages, literature review – 35 pages, aim and objectives – 2 pages, material, and methods – 18 pages, results – 64 pages, discussion – 16 pages, conclusions – 3 pages, contributions – 2 pages; appendices - 11 pages, bibliography - 20 pages.

The introduction outlines the significance of the research problem. The critical analysis of literary data enables the doctoral student to correctly formulate the purpose of the study and to justify the individual tasks for the implementation and.

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

The results of the set tasks are described in detail, graphically presented with tables and figures that emphasize the significance of the research carried out. In the discussion section, the skills of the doctoral student to interpret the obtained results with his own reasoned reasoning and comparison with the data from the international literature are evident.

The conclusions are properly reasoned and correspond to the set goal and the completed tasks. They synthesize the analysis of the survey data and their own research.

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

The contributions are original, scientific-applied, and confirmatory in nature, which objectively reflect the significance of the obtained results in scientific terms and their applicability in real clinical practice.

The original contributions demonstrate that:

- For the first time in our country, a study and analysis of changes in the concentrations of five proteins - TTR, TFR, ApoA1LP, CA125 and β_2 MG in women with ovarian tumors was carried out
- For the first time in our country, a study and analysis of the changes in the concentration of the five biomarkers and their possibilities for distinguishing benign from malignant ovarian tumors was carried out
- For the first time in our country, an attempt is made to determine threshold values of the levels of the five serum proteins/ as predictors of ovarian tumors and as distinguishing benign from malignant ovarian tumors
- For the first time in our country, an adequate system of statistical methods was used for complex analysis and modelling of biomarker relationships in view of their diagnostic value in determining the risk of ovarian tumor and in view of their application in preoperative diagnostics to distinguish OC from ovarian cyst.

The contributions of a scientific-applied and confirmatory nature are:

- A significant volume of literature on the subject was analysed, confirming the relevance of the problem, and proving the need for effective programs for the early detection of ovarian carcinoma.
- The informative value and diagnostic capabilities of biomarkers in the presence of an ovarian tumor and in the preoperative differential diagnosis of ovarian carcinoma and benign ovarian tumors were analysed.
- Confirming the changes occurring in the concentrations of the five plasma proteins in women with ovarian cancer who underwent the FDA-recognized OVA1 test, namely a decrease in the concentration of transthyretin, transferrin and ApoA1lipoprotein and an increase in the concentration of CA125 and β 2-microglobulin.
- The relationship between biomarker values and menopausal status was investigated and the role of menopausal status as a factor affecting changes in the levels of the five biomarkers in women with ovarian tumor was confirmed.
- A software product was created - a formula for the probability in % of the presence of an ovarian tumor according to the obtained values of transthyretin and CA125 concentrations, a formula for the probability in % that an already diagnosed ovarian tumor is benign.
- The obtained results can serve as an information base for optimizing the diagnostic process in patients with ovarian tumors, with a view to the early detection of ovarian cancer.

8. Evaluation of publications on the dissertation work

In connection with the dissertation work, Dr. Valeria Racheva presents 3 publications as the first author referenced and indexed in Scopus and Web of Science, 1 participation in a scientific forum and 2 participations in scientific research projects, which fulfils the minimum national requirements of the ŽARASRB and the quantitative criteria placed in PRAS of MU-Pleven.

9. Personal participation of the doctoral student

In the proposed dissertation, the doctoral student has a complete personal involvement and all given conclusions, contributions and obtained results are her personal credit.

10. 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.

12. Critical remarks and recommendations

I have no critical remarks about the research conducted and the materials presented. I recommend Dr. Valeria Racheva to continue her future research in this current scientific field.

CONCLUSION

I believe that the dissertation work of Dr. Valeria Zdravkova Racheva is extremely up-to-date, properly constructed, with excellent methodology and reliable results. It contains scientific and scientific-applied results with an original contribution to science and meets all the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations for its Implementation, and the Regulations of Medical University of Pleven. The presented materials and dissertation results fully correspond to the scientific requirements of the said regulations.

The dissertation work shows that the doctoral student has in-depth knowledge and professional skills in the scientific specialty of Clinical Laboratory, showing qualities and skills to independently carry out scientific research.

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 honourable scientific jury to award the educational and scientific degree "Doctor of Philosophy" to Valeriya Zdravkova Racheva, MD in a scientific specialty "Clinical Laboratory".

15.01.2024 г

Plovdiv

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

Reviewer: Prof. Tanya Deneva, MD, PhD