



## СТАНОВИЩЕ

От проф. д-р Яна Димитрова Бочева, д.м.  
Ръководител на катедра „Клинична лаборатория“  
към Факултет“Медицина“  
в Медицински Университет “Проф.д-р П. Стоянов“-Варна

Относно дисертационен труд на д-р Валерия Здравкова Рачева, редовен докторант в докторска програма „Клинична лаборатория“ към Катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология“, Факултет “Здравни грижи“, МУ – Плевен, за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина и докторска програма „Клинична лаборатория“, с научни ръководители проф. д-р Аделаида Русева, д.м. и доц. д-р Павлина Йорданова-Лалева, д.м.

На основание Заповед № Р-3628/28.11.2023 г. на Ректора на Медицински университет гр. Плевен и с решение на Научното жури, утвърдено с горепосочената заповед съм определена да изготвя становище за дисертационен труд на тема „Промяна в нивата на някои белтъци при жени с овариални тумори “ на д-р Валерия Здравкова Рачева. Становището е изготвено според изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ). Представените документи са в съответствие изискванията, определени в ЗРАСРБ и ПРЗРАСРБ и на задължителните изисквания в МУ–Плевен, отразени в Приложение № 2 на ПРАС. Докторантът е приложил дисертационен труд, автореферат, 3 броя пълнотекстови публикации и 1 участие в национални и международни форуми с публикувани резюмета по темата на дисертациония труд и е участник в 2 научноизследователски проекта на МУ-Плевен. Всички етапи на докторантурата са спазени, няма промяна на първоначалната тема и научните ръководители.

### ***Кратки биографични данни за кандидата***

Д-р Валерия Рачева е родена в Град Шумен, където завършва ПМГ“Нанчо Попович“ през 1991г. Дипломира се в Медицински Университет

-Плевен през 1997г. с магистърска степен по специалност „Медицина“. Придобива специалност по клинична лаборатория през декември 2012г. Професионалното си развитие д-р Рачева започва като лекар-педиатър в ЦСМП, където работи до 2000г. За периода 2000-2008се педиатър към ОПЛ-практика „Д-р Г. Тишева“, а от 2008 до 2012г. е лекар-ординатор в Клинична лаборатория към УМБАЛ“Г. Странски“- Плевен . От 2013 е последователно ординатор и началник на Клинична лаборатория в УМБАЛ“Св.Марина“- Плевен. От 2018 е асистент към катедра“ Физика, биофизика, предклинични и клинични науки“ към Факултет „Фармация“ на МУ-Плевен. От ноември 2019г. тя е редовен докторант в докторска програма „Клинична лаборатория“ към катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология“. Докторантката декларира участие в 2 вътреуниверситетски научни проекта, авторство в 3 статии и едно участие с постер на Национална конференция по Клинична лаборатория. Владее английски и руски език. Член е на Български лекарски съюз и Българско дружество по клинична лаборатория.

### *Актуалност на темата*

Тематиката на представената дисертационна работа е подбрана внимателно и насочено с оглед клинични интереси и спецификата на патологията в клиничната база на дисертанта. Научният интерес на д-р Рачева и изборът на патология с широко разпространение и безспорно медицинско и социално значение от ресора на онкогинекологията, считам за обоснован и добре аргументиран още в началото на литературния обзор. Ракът на яйчниците е сред 10-те най-често откривани злокачествени новообразувания при жените в света и е пета по-честота причина за смърт от ракови заболявания в световен мащаб. В България по данни на Националния раков регистър ракът на яйчника при жените се нарежда на 6-то място, както по честота (5.2%), така и като причина за смърт от онкологични заболявания (5.6%). Модерните диагностични медицински специалности, към чието бурно развитие причисляваме и клиничната лаборатория, са насочили усилията си освен към валидиране и рутиниране на нови лабораторни, генетични и молекулярни маркери, и в търсене на нови проекции на известни параметри.

В последните 20 години световната наука интензивно проучва възможностите за оптимизиране на скрининга и ранната диагноза при тази

локализация с нови биомаркери. Към момента се проучват в различни изпитвания повече от 20 туморни маркера в телесни течности или в тъканни проби. С цел преодоляване на ограниченията в клиничната приложимост на туморните маркери моновалентно, тенденция през последните десетина години е създаването на панели от биомаркери, които се изследват едновременно и се разработват математически алгоритми за предсказване на вероятности и стратификация на риска.

В нашата страна все има ограничени проучвания, които се фокусират върху клиничнолабораторните аспекти по валидиране на мултимаркерните модели и алгоритми за стратификация на риска за овариален карцином. Логичен резултат от този информационен вакуум у нас към настоящия момент са оскъдните данни и научни публикации, което предизвиква изследователския интерес на дисертанта и научните ръководители.

В този контекст считам идейният проект на този дисертационен труд, представен ми за оценка, за актуален като замисъл, проспективен като публикационни резултати и същевременно класически като методологично изпълнение.

### ***Характеристика, обем, структура и съдържание на дисертационния труд***

Дисертационният труд е изложен на 160 страници, в това число: Въведение- 2 стр., Литературен обзор - 33 стр., Цел и задачи – 2стр., Материали и методи - 18 стр. Резултати - 64 стр., Обсъждане-16 стр., Изводи- 3 стр., Приноси - 2 стр., Приложения, публикации и библиография- 12 стр, Онагледяването се състои от 59 таблици и 79 фигури. Библиографията съдържа 160 източника, от които 4 са на кирилица. Последната включва съвременни източници, 15 от които са от последните 5 години.

Структурата на дисертационния труд отговаря на съвременните формулировки за вътрешно съотношение на частите на дисертационния труд с акцент към резултатите и с кратка интерпретация. Демонстрира се ясен стил, с добро владееене на тясноспециализирана терминология.

Литературният обзор е логичен и добре структуриран, като последователно дефинира клиничният проблем и епидемиологичните му характеристики. Текстът включва физиологични и пропедевтични данни за епидемиология, диагностика, видове, стадиране на овариалния карцином,

характеристики, синтез и приложение на таргетираните белтъчни маркери и хронологичен анализ на появата на различните мултимодални скринингови и диагностични модели. Обобщението на литературния обзор поставя наличната информация в съвременните литературни източници и дефинира нерешените проблеми – наличие на голям брой провизорно свързани с патологията овариален карцином биомаркери в лабораторната практика с недостатъчна чувствителност и специфичност за самостоятелна употреба; липса на одобрен метод за ранна диагностика и скрининг; одобрените от FDA - OVA1, OVERA, ROMA и CPH-I мултимодални модели се нуждаят от допълнителни изпитвания и анализ на диагностичната им надеждност. Логично следва дефиниране на необходимостта от ефективна стратегия за лабораторен скрининг за откриване на ранен стадий на заболяването, базирана комбинация от протеомни маркери.

Целта е формулирана в ясно и е логично следствие от обобщението на литературния обзор, съответства на заглавието и се доуточнява от текста на задачите на дисертационния труд.

Дисертационният труд е формулира шест задачи. Първите пет задачи са изцяло пратически свързани с целта и изводите от литетурния обзор. Задача шест е надграждаща получените данни с амбициозен проект изграждане на диагностичен алгоритъм (формула) с изследваните биомаркери при овариални тумори, който да бъде прилаган в предоперативното диагностициране и разграничаване на злокачествените от доброкачествените овариални тумори.

#### Материал и методи

Проучването е дизайнирано като проспективно по отношение на изследваните биомаркери, сравнително с използването на контролна група, диагностично и неинтервенционално по отношение на изследваните пациенти. Същото е на практика апробация на OVA1 индекса. В него са включени 120 пациенти, разделени в две подгрупи: 60 пациентки с доказан хистологично овариален карцином, на средна възраст 57.67 години (обхват 29.0-83.0 години), 60 жени с хистологично доказана овариална киста, на средна възраст 40.23 години (обхват 21.0-70.0 години), 60 здрави, асимптомни жени, без клинично или параклинично изявени заболявания, на средна възраст 39.92 години (обхват 22.0-68.0 години), посетили УМБАЛ „Света Марина“ гр. Плевен в периода 01.2020- 11.2020г. Обръщам внимание на

неточното формулиране на понятието пременопауза в текста към главата“  
Материали“.

Проучването е одобрено от Комисията по етика на научно-изследователската дейност при Медицински Университет- Плевен. Използваните лабораторни методи са описани без аналитични и методологични излишества, предвид клинично-интерпретативните задачи и целта на дисертационния труд. В подраздела „Статистически методи“ фигурират пропедевтични теоретични текстове за дефиниции на широко използвани и аксиомни понятия, свързани с диагностичната надеждност на лабораторните методи, които по мое мнение не следва да се описват и детайлизират.

В общо 64 страници д-р Рачева описва подробно и последователно изпълнението на поставените задачи, *водещи* до изпълнението на формулираната цел на научния ѝ труд. Съставени са 59 таблици и 79 фигури, съпроводени от разбираем текст, а приложените статистически методи за анализ са правилно подбрани и коректно интерпретирани. Прави впечатление, че възрастовата характеристика на контролната група(В) се различава статистически от тази на таргетна група-жени с доказан овариален карцином(А1), жени с овариална киста(А2) и жени с овариален тумор(А). Резултатите по петте поставените задачи са обстойно, фигуративно и аналитично разписани, като проучването е разделено в три изследователски етапа. Считам за непълнена задача шест в класическото клинично разбиране за изработване на диагностичен алгоритъм с изследваните биомаркери при овариални тумори, който да бъде прилаган в предоперативното диагностициране и разграничаване на злокачествените от доброкачествените овариални тумори. Разяснение и частично формулиране на резултати по тази задача откривам в раздел“ Обсъждане“ и в част от раздел“Изводи“, което считам за несъвършенство на работата. Формално бих отчела като недостатък разписването на резултатите по етапи, вместо следващи поредността и конкретиката на поставените задачи. Структурното оформление по раздели на дисертацията не съответства на съдържанието на последните в класическото разбиране за изграждане на дисертационен труд. Правят впечатление сериозните статистически данни, поднесени със задълбочен маниер на изследовател, което следва да се подчертае като достойнство, в случай че е личен принос на дисертанта.

Приемам изведените изводи с възражение към стила на формулирането им , като правя препоръка за краткост и конкретика.

Дисертационният труд завършва с дефиниране на 10 приноса, от които 4 с оригинален и 6- с потвърдителен характер.

### ***Публикации и съобщения по темата***

Представен е списък с 3 пълнотекстови публикации в международни списания и 1 участие в национална конференция, 2 институционални университетски проекта на МУ-Плевен. Д-р Рачева е първи автор във всички пълнотекстови публикации. Научната активност на дисертанта е съобразена със Закона за развитие на академичния състав на РБ и правилника за приложението му на МУ-Плевен.

Дисертационният труд на тема „ Промяна в нивата на някои белтъци при жени с овариални тумори “ на д-р Валерия Здравкова Рачева покрива изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и съответния правилник на Медицински Университет- Плевен. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Плевен за приложение на ЗРАСРБ.

***Въз основа на направеното изложение давам положителна оценка на дисертационния ѝ труд и препоръчвам на почитаемото жури да присъди на д-р Валерия Здравкова Рачева образователната и научна степен „ДОКТОР“ в докторска програма по Клинична лаборатория.***

**На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

19.01.2024г.

Проф. д-р Яна Димитрова Бочева, д.м.

Гр. Варна

## **STATEMENT**

***By prof. Dr. Yana Dimitrova Bocheva, MD, PhD***

***Head of Department of Clinical Laboratory***

***to the Faculty of Medicine***

***at the Medical University "Prof. Dr. P. Stoyanov" – Varna***

Regarding the dissertation of Dr. Valeria Zdravkova Racheva, full-time PhD student in the doctoral program "Clinical Laboratory" at the Department of Clinical Laboratory, Clinical Immunology and Allergology, Faculty of Health Care, Medical University – Pleven, for acquiring educational and scientific degree "Doctor" in the field of higher education 7. Health and sports, professional field 7.1. Medicine and Doctoral Program "Clinical Laboratory", with supervisors prof. Dr. Adelaide Ruseva, MD, PhD and Assoc. Dr. Pavlina Yordanova-Laleva, MD, PhD

On the basis of Order No. R-3628/28.11.2023 of the Rector of the Medical University of Pleven and by the decision of the Scientific Jury, approved by the above order, I have been assigned to prepare an opinion for a dissertation work on the topic "Change in the levels of certain proteins in women with ovarian tumors" by Dr. Valeriya Zdravkova Racheva. The opinion was prepared according to the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria (LASDRB). The submitted documents are in accordance with the requirements set out in the LASDRB on and the mandatory requirements in MU-Pleven, based on LASDRB and reflected in Appendix No. 2 of the the same document. The doctoral student has submitted a dissertation, an abstract, 3 full-text publications and 1 participation in national and international forums with published summaries on the topic of the dissertation and is a participant in 2 scientific research projects of MU-Pleven. All stages of the doctoral studies have been observed, there is no change to the original topic and supervisors.

### ***Brief biographical details of the applicant***

Dr. Valeriya Racheva was born in Shumen, where she graduated from "Nancho Popovich" Secondary School in 1991. She graduated from Medical University - Pleven in 1997. with a master's degree in Medicine. Acquired a specialty in clinical laboratory in December 2012. Dr. Racheva began her professional development as a pediatrician at Center for emergency healthcare- Pleven, where she worked until 2000. For the period 2000-2008, she was a pediatrician at the GP practice "Dr. G. Tisheva", and from 2008 to

2012 is a resident physician in the Clinical Laboratory at UMBAL. "Georgi Stranski" - Pleven.

Since 2013, she has been a resident and later a head of the Clinical Laboratory at the "St. Marina" UMBAL - Pleven. Since 2018, she has been an assistant at the Department of "Physics, Biophysics, Preclinical and Clinical Sciences" at the Faculty of Pharmacy of MU-Pleven. From November 2019 she is a full-time doctoral student in the "Clinical Laboratory" doctoral program at the "Clinical Laboratory, Clinical Immunology and Allergology" department. The doctoral student declared participation in 2 university scientific projects, authorship in 3 articles and one participation with a poster at a National Conference on Clinical Laboratory. She speaks English and Russian. She is a member of the Bulgarian Medical Union and the Bulgarian Clinical Laboratory Society.

### ***Relevance of the topic***

The topic of the presented dissertation work has been selected carefully and targeted in view of clinical interests and the specificity of the pathology in the clinical base of the dissertation student. Dr. Racheva's scientific interest and the choice of pathology with a wide spread and indisputable medical and social importance from the department of oncogynecology, I consider to be well-founded and well-argued already at the beginning of the literature review. Ovarian cancer is among the 10 most common malignancies in women worldwide and is the fifth leading cause of cancer death worldwide. In Bulgaria, according to data from the National Cancer Registry, ovarian cancer in women ranks 6th, both in terms of frequency (5.2%) and as a cause of death from oncological diseases (5.6%). Modern diagnostic medical specialties, to whose rapid development we include the clinical laboratory, have directed their efforts, in addition to the validation and routinization of new laboratory, genetic and molecular markers, and in search of new projections of known parameters.

In the last 20 years, world science has intensively studied the possibilities of optimizing screening and early diagnosis in this localization with new biomarkers. More than 20 tumor markers in body fluids or tissue samples are currently being studied in various trials. In order to overcome the limitations in the clinical applicability of monovalent tumor markers, a trend in the last ten years has been the creation of panels of biomarkers that are simultaneously investigated and the development of mathematical algorithms for probabilistic prediction and risk stratification.

In our country, there are still limited studies that focus on the clinical laboratory aspects of validation of multimarker models and algorithms for ovarian carcinoma risk stratification. A logical result of this information vacuum in our country at the moment is the scarce data and scientific publications, which arouses the research interest of the dissertation student and scientific supervisors.



In this context, I consider the conceptual project of this dissertation presented to me for evaluation to be current in conception, prospective in terms of publication results, and at the same time classical in methodological implementation.

### ***Characteristics, volume, structure, and content of the dissertation***

The dissertation is presented on 160 pages, including: Introduction - 2 pages, Literature review - 33 pages, Aim and tasks - 2 pages, Materials and methods - 18 pages, Results - 64 pages, Discussion - 16 pages. , Conclusions-3 pages, Contributions - 2 pages, Appendices, publications and bibliography- 12 pages, The presentation consists of 59 tables and 79 figures. The bibliography contains 160 sources, of which 4 are in Cyrillic. The latter includes contemporary sources, 15 of which are from the last 5 years.

The structure of the dissertation corresponds to the modern formulations for internal ratio of the parts of the dissertation with an emphasis on the results and with a brief interpretation. A clear style is demonstrated, with a good command of highly specialized terminology.

**The literature review** is logical and well structured, consistently defining the clinical problem and its epidemiological characteristics. The text includes physiological and propaedeutic data on the epidemiology, diagnosis, types, staging of ovarian carcinoma, characteristics, synthesis, and application of targeted protein markers, and a chronological analysis of the emergence of the various multimodal screening and diagnostic models. The summary of the literature review presents the available information in the modern literature sources and defines the unresolved problems - presence of a large number of provisionally related to the pathology ovarian carcinoma biomarkers in the laboratory practice with insufficient sensitivity and specificity for independent use; lack of an approved method for early diagnosis and screening; the FDA-approved OVA1, OVERA, ROMA, and CPH-I multimodal models need further testing and analysis of their diagnostic reliability. It logically follows to define the need for an effective laboratory screening strategy for early stage disease detection based on a combination of proteomic markers.

**The aim** is clearly formulated and is a logical consequence of the summary of the literature review, corresponds to the title and is specified by the text of the tasks of the dissertation work.

The dissertation formulated **six tasks**. The first five tasks are entirely practically related to the purpose and conclusions of the literature review. Task six is building on the obtained data with an ambitious project to build a diagnostic algorithm (formula) with the studied biomarkers in ovarian tumors, to be applied in the preoperative diagnosis and differentiation of malignant from benign ovarian tumors

## ***Material and methods***

The study was designed to be prospective in terms of the biomarkers studied, comparative with the use of a control group, diagnostic and non-interventional in terms of the patients studied. The same is in practice the approbation of the OVA1 index. It included 120 patients, divided into two subgroups: 60 patients with histologically proven ovarian carcinoma, average age 57.67 years (range 29.0-83.0 years), 60 women with histologically proven ovarian cyst, average age 40.23 years (range 21.0- 70.0 years), 60 healthy, asymptomatic women, without clinically or paraclinically manifested diseases, with an average age of 39.92 years (range 22.0-68.0 years), who visited the UMBAL "Sveta Marina" in the city of Pleven in the period 01.2020-11.2020. I draw attention to the inaccurate definition of the concept of premenopause in the text of the "Materials" chapter.

The study was approved by the Committee on Research Ethics at the Medical University of Pleven. The laboratory methods used are described without analytical and methodological excesses, given the clinical-interpretive tasks and the purpose of the dissertation work. In the subsection "Statistical methods" there are propaedeutic theoretical texts for definitions of widely used and axiomatic concepts related to the diagnostic reliability of laboratory methods, which, in my opinion, should not be described and detailed.

## ***Results***

In a total of 64 pages, Dr. Racheva describes in detail and consistently the implementation of the set tasks leading to the fulfillment of the formulated aim of her scientific work. 59 tables and 79 figures have been compiled, accompanied by an understandable text, and the applied statistical methods of analysis have been correctly selected and correctly interpreted. It is noteworthy that the age characteristic of the control group (B) is statistically different from that of the target group - women with proven ovarian carcinoma (A1), women with ovarian cyst (A2) and women with ovarian tumor (A). The results of the five set tasks are detailed, figuratively and analytically described, and the study is divided into three research stages. I consider it an unfulfilled task six in the classical clinical understanding of developing a diagnostic algorithm with the investigated biomarkers in ovarian tumors, to be applied in the preoperative diagnosis and differentiation of malignant from benign ovarian tumors. Clarification and partial formulation of results for this task can be found in the "Discussion" section and in part of the "Conclusions" section, which I consider an imperfection of the work. Formally, I would consider as a disadvantage the listing of the results by stages, instead of following the sequence and the specifics of the tasks. The structural arrangement by sections of the dissertation does not correspond to the content of the latter in the classical understanding of the construction of a dissertation work. The serious statistical

data, presented with the thorough manner of a researcher, are impressive, which should be emphasized as a merit in case it is a personal contribution of the dissertation.

I accept the drawn **conclusions** with an objection to the style of their formulation, making a recommendation for brevity and concreteness.

The dissertation ends with the definition of 10 **contributions**, of which 4 are original and 6 are confirmatory.

***Publications and announcements on the subject***

A list of 3 full-text publications in international journals and 1 participation in a national conference, 2 institutional university projects of MU-Pleven is presented. Dr. Racheva is first author on all full-text publications. The scientific activity of the dissertation student is in accordance with the Law on the Development of the Academic Staff of the Republic of Bulgaria and the regulations for its application at MU-Pleven.

The dissertation work on the topic "Change in the levels of certain proteins in women with ovarian tumors" of Dr. Valeriia Zdravkova Racheva covers the requirements of the LASDRB, the Regulations for its implementation and the relevant regulations of the Medical University of Pleven. The presented materials and dissertation results fully correspond to the specific requirements adopted in connection with the Regulations of the MU – Pleven for the application of the LASDRB.

***Based on the presented presentation, I give a positive assessment of her dissertation work and recommend to the honorable jury to award Dr. Valeriia Zdravkova Racheva the educational and scientific degree "DOCTOR" in the doctoral program in Clinical Laboratory.***

**На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

19.01.2024

Prof. Dr. Yana Dimitrova Bocheva, MD, PhD

Varna