

До Председателя на Научно жури,
определено със заповед № 3628/28.11.2023г.
на Ректора на Медицински университет – Плевен
и на основание Протокол № 29/27.11.2023г.

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 Валерия Здравкова Рачева

Форма на докторантурата: редовна форма

Катедра: „Физика, биофизика, предклинични и клинични науки“ на ФФ, МУ–Плевен

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

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

Доц. д-р Павлина Йорданова- Лалева, 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 Валерия Рачева е родена през 1973г. Завършва ПМГ „Нанчо Попович“, гр. Шумен през 1991г. и Медицина в МУ – Плевен през 1997г. От 1998г. до 2008г. работи последователно като лекар в ЦСМП- гр. Плевен и като общопрактикуващ лекар-педиатър. През 2008г. започва работа като лекар и специализация в Клинична

лаборатория на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен. През 2012г. придобива специалност по Клинична лаборатория. От 2013г. до момента работи в СБАЛИАГ „Света Марина“ – Плевен. От 2018г. е асистент в катедра „ Физика, биофизика, предклинични и клинични науки“ на ФФ, МУ – Плевен, а от 2019 е зачислена като докторнт в редовна форма на обучение по докторска програма “Клинична лаборатория“, професионално направление 7.1 Медицина.

3. Актуалност на темата

Според данни на Международната агенция за изследване на рака (IARC) GLOBOCAN от 2020 година, овариалния карцином (ОК) е на осмо място по честота сред жените в световен мащаб и на седмо място като причина за смъртност. В Европа според данни на Европейска информационна система за рака (ECIS) карциномът на яйчника заема шесто място по честота сред жените, а смъртността от рак на яйчника е 3.6 – 9.3 / 100 000 жени. В България според данните на Националния раков регистър от 2017 година, карциномът на яйчника заема седмо място по честота сред злокачествените заболявания и шесто място като причина за смъртност. Ракът на яйчника е на трето място по честота на локализация сред карциномите на женските полови органи, но е лидер по леталитет. Основните причини за това са липсата на ранна клинична симптоматика, диагностициране в напреднал стадий и неефективни скринингови програми. Понастоящем липсва идеален, надежден биомаркер, който да е едновременно стабилен, силно специфичен, чувствителен и евтин. От всички изследвани към момента биомаркери, демонстриращи връзка с ОК, се използват биомаркерите с най-висока информативна стойност, поотделно или комбинирани в мултмаркерни панели, като одобрените от FDA - OVA1, OVERA, ROMA и CPH-I. Тези тестове имат предимства, но и недостатъци. За да бъде един биомаркер подходящ за скрининг и ранна диагностика, трябва да показва измерими промени в неинвазивните проби, получени от пациенти в ранен стадий на заболяването; да бъде информативен за всички хистологични и патологични подтипове на ОК; да е надежден.

Човешкият кръвен протеом съдържа различни белтъци и техните серумни концентрации могат да показват предвидими промени в отговор на развил се злокачествено заболяване. При подходящо комбиниране, тези белтъци биха дали добър способ за диагностициране на яйчникови тумори. Необходима е ефективна стратегия за скрининг за откриване на ранен стадий на ОК, която има способността да направи разлика между доброкачествената тъкан и ранните злокачествено трансформирани

клетки с висока диагностична чувствителност и специфичност. Това значително би намалило смъртността от ОК.

Определянето на концентрацията на карциноембрионален антиген - СА125 в серум се използва широко, но той е недостатъчен като единствен биомаркер за ранно откриване на ОК и има най-голямо значение за мониториране на терапията и откриване на рецидив на заболяването.

Някои източници определят човешки епидидимен протеин 4 (HE4) като най-ефективен туморен маркер за диагностика в ранните фази на карцином на яйчника, но според други автори неговата диагностична точност е противоречива и подлежи на допълнителна оценка.

В контекста на ранната диагностика на овариалния карцином се изследват и широк спектър от серологични маркери.

Изхождайки от възможностите на серумните протеини за диагностициране на овариални тумори, както и прилагането им за предоперативно разграничаване на злокачествените от доброкачествените овариални тумори, с цел максимално бързо, изпреварвайки инвазивния метод – хистопатологичната биопсия, да се подпомогне вземането на правилни и насочени решения за диагноза на овариален тумор и диференциална диагноза на доброкачествени и злокачествени овариални тумори, в дисертационния труд на д-р Валерия Рачева се проследяват и анализират промените в концентрациите на пет серумни протеина – транстиретин (преалбумин TTR), трансферин (TFR), АпоА1 липопротеин (АpoA1LP), β_2 микроглобулин (β_2 MG) и карциноембрионален антиген 125 (CA 125) при жени с овариални тумори.

Всичко това, определя темата на дисертационния труд като актуална, оригинална и полезна за клиничната практика. Резултатите са от значение за развитието на науката и практическото поведение.

4. Оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 180 стандартни страници и е онагледен с 79 фигури, 65 таблици и 5 приложения. Оформен е в следните раздели: Заглавна страница, Съдържание (3 страници), Използвани съкращения(2 страници), Въведение(2 страници), Литературен обзор(33 страници), Цел и задачи(1 страница), Материал(1 страница), Методи(10 страници), Резултати(59 страници), Обсъждане(16 страници), Изводи(3 страници) и Приноси(2 страници). Библиографията съдържа 160 заглавия - 4 на кирилица и 156 на латиница.

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 яйчника, в световен и национален мащаб. Подробно са описани хистологичните варианти на тумори на яйчниците и методите за диагностицирането им - трансвагинална ултрасонография, хистопатологично изследване, клинично-лабораторни маркери. Разгледани са епидемиология, причини, видове и стадиране на карцином на яйчника, връзката му с овулацията и възпалението. Направен е обзорен преглед на транстиретин (преалбумин), апоА1липопротеин, трансферин, β_2 микроглобулин. Описани са съвременните тенденции в диагностичните подходи за доказване на овариални тумори, като се започне от потенциалните единични биомаркери - СА 125; индекс на риска от злокачествени заболявания RMI; човешки епидидимен протеин 4 HE4. Оценени са и различни панели от биомаркери за откриване на овариален карцином - OVA 1, модифициран анализ на многовариантния индекс MIA, OVERA, ROMA и Copenhagen index CPN-I.

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

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана, а именно да се проследи промяната на концентрацията на пет протеина – транстиретин, трансферин, АпоА1липопротеин, β_2 микроглобулин и СА125 при жени с овариални тумори, 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.

Материал и методи – за целите на настоящата дисертация д-р Рачева изследва 60 здрави, асимптоматични жени, без клинично или параклинично изявени заболявания и 120 жени на средна възраст, хоспитализирани в Гинекологична клиника на УМБАЛ „Света Марина“ гр. Плевен в периода 01.2020г. - 11.2020г. След оперативната интервенция и направената хистопатологична биопсия те са разделени в две таргетни подгрупи: А1- 60 пациентки с доказан хистологично овариален карцином и А2- 60 пациентки с доказана хистологично овариална киста. Добре изведени са критериите за включване и изключване в проучването. За референтни интервали и cut off стойности

са използвани зададените стойности на китовите реактиви от фирмите производители, с които са извършени лабораторните определяния на изследваните показатели. Методите, които са използвани са: анкетен метод; клинични методи, включващи анамнеза и физикално изследване - гинекологичен статус; хистопатологична биопсия; клинично- химични методи за определяне на изследваните протеини - СА 125, преалбумин / транстиретин, трансферин, β_2 микроглобулин, АпоА1 липопротеин. Данните от проучването са обработени със софтуерни статистически пакети STATGRAPHICS; SPSS и EXCEL for Windows. Използвани са дескриптивен анализ, непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк, вариационен, графичен анализ, непараметричен тест на Ман-Уитни, корелационен анализ, регресионен, ROC анализ.

Резултати – резултатите от проучването са представени в 4 раздела, добре онагледени в табличен и графичен вид, придружени с коментар. Представени са резултати на изследваните лица в трите етапа на проучването. Отразени са промените, настъпващи в концентрациите на петте плазмени протеина при жени с овариални тумори. Отчетена е връзката на менопаузалния статус на пациентките с овариални тумори и промените в серумните нива на изследваните протеини. Графично са показани диагностичната чувствителност и специфичност на петте протеина при доказване на овариален тумор. За втория етап на проучването са показани промените в концентрациите на петте плазмени протеина при жени с овариален карцином и жени с овариални кисти. Отчетено е влиянието на менопаузата върху промените в нивата им. Отново са онагледени диагностична чувствителност и специфичност на всеки един протеин при отдиференциране на овариален карцином от овариална киста. Оценена е промяната в концентрацията на всеки от петте протеина в зависимост от стадия на карцинома. В третия етап на проучването са моделирани връзки на овариалния тумор чрез логистична регресия; множествена логистична регресия за пациенти с овариален карцином и овариална киста; формула с участието на петте протеина за предоперативно разграничаване на овариален карцином от овариална киста, която разглежда три модела - модел при менопауза, модел при пременопауза и общ модел без значение от менопаузалния статус.

В обсъждането са коментирани подробно клинично - лабораторните характеристики на TTR, ApoA1LP, CA125, TFR и β_2 MG. Представени и дискутирани са прогностичната стойност на всеки един от проучваните биомаркери. Коментирани са промените, настъпващи в концентрациите на петте протеина при жени с овариални

тумори; влиянието на менопаузата върху промените, настъпващи в концентрациите на петте протеина при жените с овариален тумор; коментирани са диагностичната чувствителност и специфичност на изследваните биомаркери при диагностицирането на овариален тумор; обсъдени са промените, които настъпват в концентрациите на петте протеина при жени с рак на яйчника и жени с овариални кисти; отчетено е влиянието на менопаузалния статус при тази група; за същата група, спрямо диагностичната чувствителност и специфичност на изследваните показатели се извеждат критерии, кои от тях могат да бъдат използвани за диагностика и кои за скрининг. При моделиране на връзки на овариален тумор чрез логистична регресия, прилагайки логистичен регресионен анализ е проверена каква е тежестта на шестте фактора: възраст, TTR, ApoA1LP, CA125, TFR и β_2 MG при определяне на риска за възникване на туморно образуване на яйчника. Дискутирана е формула с участието на петте протеина, която да се прилага в предоперативното разграничаване на ОК от овариална киста. Отново е оценена, като модел за диагностика и скрининг.

В дисертационният труд са изведени 10 **извода**, които са в съответствие с получените резултати и са логично изведени от поставените задачи.

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

5. 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 1 участие в научни форуми, свързани с дисертационния труд. Участвал е в два научни проекта на МУ – Плевен.

6. Препоръки и забележки

Библиографията не е добре структурирана и смятам, че би се обогатила с повече по-нови литературни източници.

7. Заключение:

Дисертационният труд на д-р Валерия Здравкова Рачева „Промяна в нивата на някои белтъци при жени с овариални тумори“ 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 Валерия Здравкова Рачева.

25.01.2024г.

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. 3628/28.11.2023
of the Rector of Medical University - Pleven
and on the basis of Protocol No. 29/27.11.2023

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: Valeriya Zdravkova Racheva, MD

Form of doctoral studies: regular form

Department: "Physics, Biophysics, Pre-Clinical and Clinical Sciences" of FPh, MU - Pleven

Topic: "Change in the levels of some proteins in women with ovarian tumours"

Research supervisor: Prof. Adelaida Ruseva, MD, PhD, MU - Pleven

Assoc. Prof. Pavlina Yordanova - Laleva, MD, PhD, MU - Pleven

1. General presentation of the procedure

The presented set of materials corresponds to the requirements of the procedure for acquiring the ESD Doctor, according to the regulations of the MU - Pleven and includes all the necessary documents.

2. Biographical data of a doctoral student

Dr. Valeria Racheva was born in 1973. Graduated "Nancho Popovich" Secondary School, Shumen, in 1991 and Medicine at MU - Pleven in 1997. From 1998 until 2008 worked successively as a doctor in the CEMH - Pleven and as a general practitioner - pediatrician. In

2008 began working as a resident doctor in the Clinical Laboratory of UMHAT "Dr. Georgi Stranski" - Pleven. In 2012 acquired a specialty in Clinical Laboratory. Since 2013 until now, she works in UMHAT "Sveta Marina" - Pleven. From 2018 is an assistant at the Department of "Physics, Biophysics, Preclinical and Clinical Sciences" of FPh, MU - Pleven, and since 2019 has been enrolled as a full-time doctoral student in the "Clinical Laboratory" doctoral program, professional direction 7.1 Medicine.

3. Relevance of the topic

According to 2020 International Agency for Research on Cancer (IARC) GLOBOCAN data, ovarian carcinoma (OC) is the eighth most common cancer among women worldwide and the seventh leading cause of death. In Europe, according to data from the European Cancer Information System (ECIS), ovarian carcinoma ranks sixth in frequency among women, and the death rate from ovarian cancer is 3.6 - 9.3 / 100,000 women. In Bulgaria, according to the data of the National Cancer Registry from 2017, ovarian carcinoma occupies the seventh place in terms of frequency among malignant diseases and the sixth place as a cause of death. Ovarian cancer ranks third in frequency of localization among carcinomas of the female genital organs, but is the leader in terms of mortality. The main reasons for this are the lack of early clinical symptoms, diagnosis at an advanced stage and ineffective screening programs. An ideal, reliable biomarker that is both stable, highly specific, sensitive and inexpensive is currently not available. Of all biomarkers studied so far demonstrating an association with OC, the biomarkers with the highest informative value, individually or combined in multimarker panels, such as the FDA-approved OVA1, OVERA, ROMA and CPH-I, are used. These tests have advantages as well as disadvantages. For a biomarker to be suitable for screening and early diagnosis, it must show measurable changes in non-invasive samples obtained from patients at an early stage of the disease; to be informative for all histological and pathological subtypes of OC; to be reliable.

The human blood proteome contains diverse proteins and their serum concentrations may show predictable changes in response to advanced malignancy. When properly combined, these proteins would provide a good way to diagnose ovarian tumours. An effective screening strategy for the detection of early-stage OC is needed, which has the ability to distinguish between benign tissue and early malignantly transformed cells with high diagnostic sensitivity and specificity. This would significantly reduce OC mortality.

Determination of the concentration of carcinoembryonic antigen - CA125 in serum is widely used, but it is insufficient as the only biomarker for early detection of OC and is of the greatest importance for monitoring therapy and detecting relapse of the disease.

Some sources define human epididymal protein 4 (HE4) as the most effective tumour marker for diagnosis in the early stages of ovarian carcinoma, but according to other authors, its diagnostic accuracy is controversial and subject to further evaluation.

In the context of early diagnosis of ovarian carcinoma, a wide range of serological markers are also investigated.

Based on the possibilities of serum proteins for the diagnosis of ovarian tumours, as well as their application for preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumours, with the aim of as quickly as possible, ahead of the invasive method - the histopathological biopsy, to support the making of correct and targeted decisions for the diagnosis of ovarian tumour and differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumours, in the dissertation work of Dr. Valeria Racheva, the changes in the concentrations of five serum proteins - transthyretin (prealbumin TTR), transferrin (TFR), ApoA1 lipoprotein (ApoA1LP), β_2 microglobulin (β_2 MG) and carcinoembryonic antigen 125 (CA 125) is being followed and analysed in women with ovarian tumours.

All this defines the topic of the dissertation work as current, original and useful for clinical practice. The results are relevant to the development of science and practical behaviour.

4. Evaluation of the dissertation work

The dissertation is 180 standard pages and illustrated with 79 figures, 65 tables and 5 appendices. It is structured in the following sections: Title page, Contents (3 pages), Abbreviations used (2 pages), Introduction (2 pages), Literature review (33 pages), Aim and tasks (1 page), Material (1 page), Methods (10 pages), Results (59 pages), Discussion (16 pages), Conclusions (3 pages) and Contributions (2 pages). The bibliography contains 160 titles - 4 in Cyrillic and 156 in Latin.

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 sub-chapters are properly designed, which gives clarity and clarity to the dissertation work.

The literature review is very well structured and includes up-to-date information on the topic. Epidemiological data on ovarian cancer, worldwide and nationally, are presented in detail. The histological variants of ovarian tumours and the methods for their diagnosis are described in detail - transvaginal ultrasonography, histopathological examination, clinical and laboratory markers. The epidemiology, causes, types, and staging of ovarian carcinoma, its relation to ovulation, and inflammation are reviewed. Transthyretin (prealbumin), apoA1 lipoprotein, transferrin, β_2 microglobulin were reviewed. The modern trends in diagnostic approaches for proving ovarian tumours are described, starting from the potential single biomarkers - CA 125; risk of malignancy index RMI; human epididymal protein 4 HE4. Different panels of biomarkers for the detection of ovarian carcinoma - OVA 1, modified analysis of the multivariate index MIA, OVERA, ROMA and Copenhagen index CPH-I - were also evaluated.

It can be seen that the PhD student knows the problem very well and presents a thorough analysis.

The aim of the dissertation work is clearly formulated, namely to track the change in the concentration of five proteins - transthyretin, transferrin, ApoA1 lipoprotein, β_2 microglobulin and CA125 in women with ovarian tumours, to study their informative value and their diagnostic possibilities for early evidence of ovarian tumour, as well as for the preoperative differentiation of ovarian carcinoma from benign ovarian diseases.

Material and methods - for the purposes of this dissertation, Dr. Racheva examined 60 healthy, asymptomatic women, without clinically or paraclinically manifested diseases, and 120 middle-aged women, hospitalized in the Gynecology Clinic of UMHAT "Sveta Marina", Pleven, in the period 01.2020 - 11.2020. After the surgical intervention and the histopathological biopsy, they were divided into two target subgroups: A1- 60 patients with histologically proven ovarian carcinoma and A2- 60 patients with histologically proven ovarian cyst. The inclusion and exclusion criteria in the study are well defined. For reference intervals and cut off values, the set values of the reagent kits from the manufacturing companies, with which the laboratory determinations of the studied indicators were performed, were used. The methods used are: survey method; clinical methods including history and physical examination - gynecological status; histopathological biopsy; clinical-chemical methods for determining the investigated proteins - CA 125, prealbumin / transthyretin, transferrin, β_2 microglobulin, ApoA1 lipoprotein. Survey data were processed

with STATGRAPHICS statistical software packages; SPSS and EXCEL for Windows. Descriptive analysis, Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk non-parametric test, variance, graphic analysis, Mann-Whitney non-parametric test, correlation analysis, regression, ROC analysis were used.

Results - the results of the study are presented in 4 sections, well-illustrated in tabular and graphical form, accompanied by commentary. The results of the subjects in the three stages of the study are presented. The changes occurring in the concentrations of five plasma proteins in women with ovarian tumours are reflected. The relation between the menopausal status of patients with ovarian tumours and the changes in the serum levels of the investigated proteins is reported. The diagnostic sensitivity and specificity of the five proteins in proving ovarian tumour are shown graphically. For the second stage of the study, the changes in the concentrations of the five plasma proteins in women with ovarian carcinoma and women with ovarian cysts are shown. The influence of menopause on changes in their levels has been reported. Again, the diagnostic sensitivity and specificity of each protein in differentiating ovarian carcinoma from ovarian cyst are demonstrated. The change in the concentration of each of the five proteins was evaluated depending on the stage of the carcinoma. In the third stage of the study, ovarian tumour relations were modeled by logistic regression; multiple logistic regression for patients with ovarian carcinoma and ovarian cyst; formula involving the five proteins for preoperative differentiation of ovarian carcinoma from ovarian cyst, which considers three models - menopausal model, premenopausal model and general model regardless of menopausal status.

The clinical and laboratory characteristics of TTR, ApoA1LP, CA125, TFR and β_2 MG are commented in detail **in the discussion**. The prognostic value of each of the studied biomarkers is presented and discussed. The changes occurring in the concentrations of the five proteins in women with ovarian tumours are commented; the influence of menopause on the changes occurring in the concentrations of the five proteins in women with ovarian tumours; the diagnostic sensitivity and specificity of the studied biomarkers in the diagnosis of ovarian tumour are commented; the changes that occur in the concentrations of the five proteins in women with ovarian cancer and women with ovarian cysts are discussed; the influence of menopausal status in this group was reported; for the same group, based on the diagnostic sensitivity and specificity of the investigated indicators, criteria are derived, which of them can be used for diagnosis and which for screening. When modeling ovarian tumour

relations by logistic regression, applying logistic regression analysis, the weight of the six factors: age, TTR, ApoA1LP, CA125, TFR and β_2 MG in determining the risk of ovarian tumour formation was checked. A formula involving the five proteins has been discussed to be used in the preoperative differentiation of OC from ovarian cyst. It has again been evaluated as a diagnostic and screening model.

In the dissertation, **10 conclusions** are drawn, which are in accordance with the obtained results and are logically deduced from the set tasks.

Contributions in the dissertation work are divided into two categories: original and scientifically applied and confirmatory.

5. Abstract and publications related to the dissertation work:

The abstract, in terms of content and quality, fully presents the results of the scientific research in the dissertation. The dissertation student has 3 scientific publications and 1 participation in scientific forums related to the dissertation work. She participated in two scientific projects of MU – Pleven.

6. Recommendations and remarks

The bibliography is not well structured and could be enriched with more recent literary sources.

7. Conclusion

The dissertation work of Dr. Valeria Zdravkova Racheva "Change in the levels of some proteins in women with ovarian tumours" is up-to-date and properly structured. The doctoral student shows that she can independently conduct complex scientific studies.

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 MU - 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 Dr. Valeriya Zdravkova Racheva.

25.01.2024

Pleven

Prepared the opinion: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

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