

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Милена Велизарова, дм

Ръководител на Катедра по клинична лаборатория, Медицински Факултет,
Медицински Университет, София

Относно: 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“, Факултет „Здравни грижи“, МУ-Плевен

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

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

Със заповед № 1221/30.04.2025 г. на проф. д-р Д. Димитров, дм, Ректор на МУ-Плевен, бях утвърдена за външен член на Научно жури, на което първо заседание бях определена да подготвя рецензия на дисертационния труд.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на електронен носител включва всички документи, необходими по процедурата и е в съответствие с минимални национални изисквания, определени в ЗРАСРБ и ПРЗРАСРБ и на задължителните изисквания в МУ-Плевен, отразени в Приложение № 2 на ПРАС.

Д-р Теодора Велковска започва своята професионална кариера през 2016г., непосредствено след дипломиране в магистърска степен по медицина, като лекар-специализант в УМ-БАЛ „Св. Марина“-Плевен. Д-р Велковска има придобита специалност по клинична лаборатория от 2022г., а от 2023г до момента е управител на МДЛ Бодимед 99 ООД- клон Плевен.

Д-р Велковска е зачислена като докторант в редовна форма на обучение със заповед №2789/12.11.2020г. в Катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология“ с тема на дисертационния труд, която е променена със заповед №1346/11.05.2023г. Д-р Велковска е спазвала е всички срокове по индивидуалния план, положила е всички изискуеми изпити от подготовката на докторанта и е отчислена с право на защита с заповед №3250/14.11.2024г.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита с протокол №5/14.03.2025 г. пред разширен Катедрен съвет при Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология.

2. Актуалност на тематиката

ТЕМАТА на дисертационния труд е съвременна и актуална не само за българската медицинска практика, но и в световен мащаб, тъй като доброкачествената простатна хиперпла-

зия (ДПХ) и простатният карцином (ПК) са две от най-разпространените и социалнозначими патологични състояния при мъжете, особено в страните с тенденция към увеличаване на засегнатото население. Фокусът е насочен към ролята на оксидативния стрес (ОС) и антиоксидантния статус в развитието и прогресията на тези заболявания. Изследването на антиоксидантния статус при пациенти с ДПХ и ПК е от съществено значение за разбирането на патофизиологичните механизми, които влияят на прогресията на тези заболявания. ОС е една от основните причини за увреждане на клетките и тъканите, като играе важна роля в развитието на възпалителни процеси и канцерогенеза.

3. Познаване на проблема

От представения дисертационен труд се вижда, че д-р Велковска познава в дълбочина състоянието на проблема. Тя прави подробен научен литературен обзор, много добре структуриран и илюстриран с фигури, в който описва постигнатия напредък до момента и поставя все още нерешени проблеми в тази област. Наличието и възможностите за изследване и повлияване на оксидативния стрес, представляват интерес за много изследователи. Все още има някои нерешени проблеми по отношение на изясняване на понятието „тоталния антиоксидантен статус (ТАС)“, методите за неговото измерване, ефектите на различни фактори, вкл. съпътстващи заболявания, влиянието на вътрешни антиоксидантни защитни системи, дългосрочните промени при понижен ТАС и ефективността на антиоксидантната терапия при ДПХ и ПК. Задълбочено и критично са разгледани публикуваните литературни данни по отношение на реактивните кислородни видове и тяхната роля в развитието на ДПХ и ПК и лабораторни показатели за оценка на антиоксидантния статус и възпаление при тези пациенти.

4. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Целият дисертационен труд има интересен дизайн и подход на представяне на основните задължителни структурни компоненти, а именно- поставяне на определени, ясно формулирани задачи, тяхното последователно изпълнение и интерпретация. Това показва много добро разбиране на поставените проблеми, с прилагане на целенасочени усилия за достигане до правилните отговори и изводи.

Дисертационният труд съдържа 157 страници - използвани съкращения- 2 стр., литературен обзор- 31 стр., цел и задачи- 1 стр., материали и методи - 12 стр., собствени резултати и обсъждане- 75 стр., изводи- 2 стр., приноси- 1 стр. и библиография- 11 стр. Дисертацията включва 64 фигури, 61 таблици, 1 анкетен лист (въпросник) за контролна група и 1- за пациенти с ДПХ и ПК.

Представените разработки, резултати и изводи са оригинални, достоверни, информативни и показват системен и задълбочен подход на докторанта. Усилията на д-р Велковска са насочени към проучване и анализ на промените в тоталния антиоксидативен капацитет и възпалителните маркери при пациенти с ДПХ и ПК и възможностите за повишаване на антиоксидантната защита за предотвратяване на развитието и прогресията на тези заболявания.

ЛИТЕРАТУРНИЯТ ОБЗОР е обстоен, с подробно представяне на ДПХ и ПК като сериозен социален и медицински проблем на мъжете в световен мащаб. Етиологията и рисковите фактори за тяхното развитие все още не са напълно установени, а вероятно действат и синергично, като освен андрогенните ефекти, се коментират и други рискови фактори като възраст, етническа принадлежност, генетични фактори и фамилна предразположеност.

Обърнато е специално внимание на връзката на ПК с тютюнопушенето, приема на алкохол, съдържанието на витамин С и каротеноиди в храната, ресвератрол и фенолни киселини във виното. Подчертан е двойствения характер (по отношение на антиоксидантната защита) на полифенолите в храната и селена.

В литературния обзор са описани много подробно възможностите за скрининг на простатния карцином чрез изследване на простатно специфичния антиген (PSA), подходящата възраст за първоначално тестване, корелацията му със стадия на заболяването и неговите ограничения. Във връзка с дискусиите относно целевите възрастови групи за провеждане на скрининг се установява, че по-ранното започване не би се свързало с по-голям риск от свръхдиагностика, а напротив би довело до намаляване на смъртността при тези пациенти, които са подложени на по-ранен скрининг в сравнение с тези, които не са или са го направили по-късно.

Д-р Велковска подробно представя начините и основните участници в поддържането на антиоксидантния баланс в клетките и как туморните клетки успяват да се адаптират и „изпълзват“ от този строго контролиран процес. Представени са критично възможностите на клиничната лаборатория за оценка на антиоксидантния статус и възпаление при пациенти с ДПХ и ПК. Подробно е описано понятието ТАС, предимствата и недостатъците на методите за неговото определяне, както и ефектите на някои ендогенни антиоксиданти като пикочна киселина, билирубин и албумин.

ЦЕЛТА на дисертационния труд е ясна и добре формулирана. За изпълнението на тази цел докторантът си е поставил 8 ЗАДАЧИ, които са последователно и логично изложени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ. В дисертационния труд са включени достатъчен брой за статистическа обработка пациенти със съответната простатна патология (90 пациенти), както и 45 клинично здрави мъже в същия възрастов диапазон. Критериите за включване и изключване са добре дефинирани и успешно разграничават индивидите в двете групи. Научното проучване е одобрено от Комисията по етика на научните изследвания на МУ-Плевен. Методичният подход включва приложението на стандартно интервю, клиничен преглед, хистопатологично изследване и лабораторни методи за определяне на ТАС, пикочна киселина, общ билирубин, албумин, CRP и пълна кръвна картина. Изследователските методи са описани подробно с допълнителна информация за вида на калибраторите, контролните материали и използваните аналитични платформи. Всички лабораторни анализи са извършени в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Света Марина“ Плевен.

Статистическите методи са съвременни и отговарят на поставените задачи.

Представеният дизайн на проучването е предварително добре обмислен, с ясно формулирани етапи, което има изключително значение за изпълнението на поставените задачи, като в същото време показва способност за научен подход и лична организация.

РЕЗУЛТАТИТЕ са добре описани и онагледени с 64 фигури и 61 таблици. Изложението съответства на последователността на формулираните задачи за изпълнение.

ОБСЪЖДАНЕТО е направено много подробно, като получените собствени резултати са дискутирани по отношение на тяхната клинична значимост и в сравнение с публикуваните международни база данни. Обсъждането не е формулирано отделно, а е включено след съответните резултати, което не се отчита като недостатък, напротив- дава възможност за бърза ориентация и по-лесно възприемане на статистическите зависимости. Много подробно е представен статистическият анализ, с обяснения на зависимостите и диагностичната стойност на получените резултати.

Получените резултати потвърждават, че при пациентите с ДПХ и ПК, ТАС е значително по-нисък сравнение с контролната група и намалява с напредване на стадия на заболяването. Все още има много дискусии и противоречия по тази тема, като високите нива на окислителни радикали могат да са по-вероятно резултат от неопластична трансформация, а не нейна причина за появата, а високите нива на свободни радикали, както е известно, водят до увеличен ОС и оттам до намален ТАС.

За да се оценят възможностите за повишаване на антиоксидантната защита, ТАС е изследван и анализиран и след хирургична интервенция, като е коментиран ефекта на различните видове оперативни подходи. При общо 1/3 от пациентите с двете заболявания не се установява динамика в ТАС, в около 1/3 ТАС дори е по-нисък от първоначално определения. По-значимо увеличение на ТАС се намерено при ПК в сравнение с ДПХ, но динамиката като цяло е малка. Като цяло отстраняването на туморното образуване е способствало за повишаване на нивото на ТАС и при двете групи пациенти, което подчертава ролята на дисбаланса в антиоксидативната защита като възможен патогенетичен механизъм за развитието на простатна патология. Освен това, при пациентите, които са били лекувани с по-малко инвазивната техника, ТАС е по-висок, сравнение с другата група, където травмата от операцията е по-голяма. Установена е значима корелация след операция между ТАС и трите изследвани показатели с антиоксидантна значимост (пикочна киселина, албумин и тотален билирубин).

Критично са посочени ограниченията на проучването, едно от които е малкото време на проследяване на пациентите с ДПХ и ПК, по време на сравнително краткия период на болничния престой. Проучването на приема на добавки с антиоксидантна функция също би било полезно, за да се разбере дали биха оказали положителен ефект върху оценката на антиоксидантния статус и дали тяхната употреба може да послужи като превенция срещу развитието на тези две заболявания при мъжете.

Логичен завършек на теоретичната и практическата част на дисертацията са ИЗВОДИТЕ (8 на брой). Направени са заключения по всички поставени задачи, което показва последователност в изпълнението им и критичен подход към интерпретацията на резултатите.

От съществена значимост за стойността на дисертационния труд са ПРИНОСИТЕ, които са представени в две направления: с оригинален характер и научно-приложни и потвърдителни. Прави впечатление, че 4 от приноси са иновативни и се дължат на проучването, което се прави за пръв път в България. Приложени са съвременни статистически методи за комплексен анализ и моделиране на връзки на биомаркерите.

БИБЛИОГРАФИЯТА е актуална, свързана с темата на дисертационния труд, добре подредена, с възможност за проследяване. Цитирани са 183 литературни източници, като 139 (76%) са от последните 5 години.

5. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Във връзка с дисертационния труд са представени 3 публикации, две от тях в реферирани периодични издания, които отразяват и популяризират резултатите от проучванията. Във всичките публикации д-р Велковска е първи автор. Публикационната активност изпълнява изискванията на ЗРАС и правилника за прилагането му на МУ-Плевен.

Д-р Велковска е участвала в 3 научни форуми- Националната конференция по клинична лаборатория 2022г., Национален симпозиум по урология и ендоеурология с международно

участие през 2024г. и Дни на Науката Пловдив 2024, където е представила на научната общност получените резултати от проучването под формата на постери.

Представен е 1 вътрешноуниверситетски проект с участието на докторанта, по който са проведени част от изследванията по дисертационния труд.

Дисертационният труд, представен от д-р Велковска, е структурно подреден, със задълбочен литературен обзор, добре описани методи, изложени резултати според поставените задачи. Прави впечатление с отличната организация на научните изследвания, умело оформяне на групите пациенти, особено що се касае до вида на оперативните техники и тяхното значение за повишаване на антиоксидантната защита.

6. Автореферат

Авторефератът (70 стр.) отразява вярно и в резюме дисертационния труд. Представен е на два езика- български и английски.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложеният дисертационен труд от д-р Велковска отразява нейното лично участие и ангажираност в проведените изследвания, които са добре обосновани теоретично и методично. Д-р Велковска показва целенасоченост в постигане на целите си, логично мислене и способност за интерпретация и обобщение, които са изключителни показателни за оценка на личните и професионалните ѝ качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Дисертационният труд съдържа оригинални, научно-приложни и приложни резултати, които представляват иновационен принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Плевен. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Плевен за приложение на ЗРАСРБ.

Всичко това ми дава основание да предложа на високо уважаваното НАУЧНО ЖУРИ да присъди ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР” на д-р Теодора Миткова Велковска в докторска програма по Клинична лаборатория.

09.05.2025

Изготвил рецензията: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**
(проф. д-р Милена Велизарова, дм)

REVIEW

By prof. Milena Georgieva Velizarova, MD, PhD
Head of the Department of Clinical laboratory, Faculty of Medicine,
Medical University of Sofia

Subject: PhD thesis presented for obtaining a PhD degree in MEDICINE in a field of higher education 7. Health and Sport, Professional field 7.1 Medicine, Doctoral program "Clinical Laboratory"

Author: Dr. Teodora Mitkova Velkovska

Form of the study: PhD student on a full-time basis

Department: "Clinical Laboratory, Clinical Immunology and Allergology", Faculty of Health Care, Medical University – Pleven.

Topic of the doctoral thesis: ANTIOXIDANT STATUS IN PATIENTS WITH HYPERPLASIA AND CARCINOMA OF THE PROSTATE GLAND.

Scientific supervisor: Prof. Adelaida Ruseva, MD, PhD

On the basis of order No. 1221/30.04.2025 of the Rector of Medical University of Pleven prof. D. Dimitrov and the scientific jury decision, I have been engaged to prepare a review about the dissertation work.

1. General presentation of the procedure and the PhD student

The submitted set of materials on electronic media includes all documents required by the procedure and complies with the minimum national requirements as set out in the Act on the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria (ZRASRB) and its Implementing Regulations (PRZRASRB), as well as the mandatory requirements of the Medical University – Pleven, specified in Appendix No. 2 of the University's Regulations for the Development of Academic Staff.

Dr. Teodora Velkovska began her professional career in 2016, immediately after obtaining her Master's degree in Medicine, as a resident physician at the University Multiprofile Hospital for Active Treatment "St. Marina" – Pleven. Dr. Velkovska obtained a medical specialty in Clinical Laboratory in 2022 and, since 2023, has been the managing director of the Bodimed 99 Ltd. Medical Diagnostic Laboratory – Pleven branch.

Dr. Velkovska was admitted as a full-time doctoral student by Order No. 2789/12.11.2020 in the Department of Clinical Laboratory, Clinical Immunology, and Allergology, with a dissertation topic that was later amended by Order No. 1346/11.05.2023. Dr. Velkovska has adhered to all deadlines in her individual study plan, successfully passed all required doctoral exams, and was formally deregistered with the right to defend her dissertation by Order No. 3250/14.11.2024.

The dissertation was discussed, approved, and forwarded for public defense by Protocol No. 5/14.03.2025 of the extended Departmental Council of Clinical Laboratory, Clinical Immunology, and Allergology.

2. Relevance of the topic

The topic of the dissertation is both contemporary and globally relevant, as benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PC) are among the most prevalent and socially significant

pathological conditions affecting men, particularly in countries experiencing an aging population. The dissertation focuses on the role of oxidative stress (OS) and antioxidant status in the development and progression of these diseases. Investigating the antioxidant status in patients with BPH and PC is crucial for elucidating the underlying pathophysiological mechanisms that influence the progression of these conditions. Oxidative stress is a primary factor in cellular and tissue damage and plays a pivotal role in the onset of inflammatory processes and carcinogenesis.

3. Understanding of the problem

The presented dissertation demonstrates that Dr. Velkovska possesses a profound and comprehensive understanding of the subject matter. She undertakes an exhaustive and well-organized literature review, effectively supplemented with illustrative figures, in which she delineates the current state of research and identifies unresolved issues within the field. The investigation into oxidative stress and the potential for its modulation continues to garner considerable interest among researchers. However, several key issues remain to be addressed, including the precise definition of total antioxidant status (TAS), the methodologies for its assessment, the influence of various factors such as comorbid conditions, the role of endogenous antioxidant defense systems, long-term changes associated with reduced TAS, and the effectiveness of antioxidant therapy in the context of benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PC). The dissertation provides a critical analysis of the existing literature on reactive oxygen species and their involvement in the pathogenesis of BPH and PC, as well as the laboratory markers used to evaluate antioxidant status and inflammation in affected patients.

4. Characteristics of the dissertation work and contributions

The entire dissertation is characterized by a well-conceived design and a structured approach to presenting its essential components. These include clearly defined research objectives, their systematic examination, and thoughtful interpretation. This reflects a strong understanding of the identified problems and the application of targeted efforts to archive conclusions and insights.

The dissertation comprises a total of 157 pages, including the following sections: List of Abbreviations – 2 pages; Literature Review – 31 pages; Aims and Objectives – 1 page; Materials and Methods – 12 pages; Results and Discussion – 75 pages; Conclusions – 2 pages; Contributions – 1 page; and References – 11 pages. The work includes 64 figures, 61 tables, and two survey questionnaires—one for the control group and one for patients with BPH and prostate cancer.

The presented studies, findings, and conclusions are original, credible, and informative, demonstrating a systematic and in-depth approach by the doctoral candidate. Dr. Velkovska's efforts are focused on investigating and analyzing changes in total antioxidant capacity and inflammatory markers in patients with BPH and prostate cancer, as well as exploring the potential to enhance antioxidant defense mechanisms to prevent the onset and progression of these conditions.

The literature review is comprehensive and provides a detailed overview of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer as significant global medical and social issues affecting men. The etiology and risk factors for the development of these conditions are not yet fully established and are likely to act synergistically. In addition to androgenic influences, other risk factors such as age, ethnicity, genetic predisposition, and family history are also discussed. Particular attention is given to the relationship between prostate cancer and smoking, alcohol consumption, dietary intake of vitamin C and carotenoids, as well as resveratrol and phenolic acids found in wine. The dual nature of dietary polyphenols and selenium in relation to antioxidant defense is also emphasized.

The review offers an in-depth analysis of prostate cancer screening options, particularly focusing on prostate-specific antigen (PSA) testing. It discusses the appropriate age for initial screening, the correlation between PSA levels and disease stage, and the limitations of the test. In relation to the ongoing debate about target age groups for screening, evidence is presented suggesting that earlier screening is not associated with a higher risk of overdiagnosis. On the contrary, it may lead to reduced mortality among patients who undergo early screening compared to those who are screened later or not at all.

The literature review provides a detailed examination of the screening options for prostate cancer, particularly focusing on the use of prostate-specific antigen (PSA) testing. It discusses the appropriate age for initial screening, the correlation between PSA levels and disease stage, and the limitations of the method. In the context of ongoing debates regarding the optimal age groups for screening, it is noted that earlier initiation of screening is not associated with an increased risk of overdiagnosis. On the contrary, it is linked to a reduction in mortality among patients who undergo early screening compared to those who are screened later or not at all.

Dr. Velkovska offers an in-depth presentation of the mechanisms and key cellular components involved in maintaining the antioxidant balance, and how tumor cells are able to adapt and evade this tightly regulated process. The review critically evaluates the capabilities of clinical laboratory methods for assessing antioxidant status and inflammation in patients with BPH and prostate cancer. The concept of Total Antioxidant Status (TAS) is thoroughly discussed, including the advantages and limitations of various measurement methods, as well as the roles of endogenous antioxidants such as uric acid, bilirubin, and albumin.

The aim of the dissertation is clearly defined and well formulated. To achieve this aim, the doctoral candidate has set out eight specific objectives, which are presented in a logical and coherent sequence.

Materials and Methods. The dissertation includes a sufficient number of participants, comprising 90 patients with prostate pathology and 45 clinically healthy men within the same age range. The inclusion and exclusion criteria are clearly defined and effectively distinguish the individuals in both groups. The study has been approved by the Research Ethics Committee of the Medical University – Pleven. The methodological approach incorporates a standardized interview, clinical examination, histopathological evaluation, and laboratory testing to assess total antioxidant status (TAS), uric acid, total bilirubin, albumin, C-reactive protein (CRP), and a complete blood count. The research methods are described in detail, with additional information provided regarding the calibrators, control materials, and analytical platforms used. All laboratory analyses were conducted at the Clinical Laboratory of University Hospital “St. Marina” in Pleven.

The statistical methods applied are appropriate for addressing the research objectives. The study design was carefully considered in advance, with clearly outlined phases, which is of key importance for the successful implementation of the set objectives. Moreover, it reflects the candidate’s scientific aptitude and personal organizational skills.

Results. The results are thoroughly presented and illustrated with 64 figures and 61 tables. The narrative aligns with the sequence of the defined research objectives.

Discussion. The discussion is highly detailed, with the obtained results evaluated in terms of their clinical significance and compared to data from international studies. Instead of being presented in a separate section, the discussion follows each respective result, which enhances clarity and facilitates easier interpretation of the statistical correlations. The statistical analysis is extensively presented, including explanations of the observed relationships and the diagnostic value of the findings.

The results confirm that patients with BPH and PC exhibit significantly lower TAS compared to the control group, with TAS levels decreasing as the disease progresses. The topic remains

the subject of ongoing debate, with some researchers suggesting that elevated levels of oxidative radicals may be a consequence of neoplastic transformation rather than a causative factor. It is well established, however, that high levels of free radicals increase oxidative stress, which in turn reduces TAS.

To evaluate the potential for enhancing antioxidant defense, TAS was also measured and analyzed post-surgically, with the effects of various surgical approaches discussed. In approximately one-third of the patients with BPH and PC, no change in TAS was observed postoperatively; in another third, TAS levels were even lower than initially recorded. A more substantial increase in TAS was found in PC patients compared to those with BPH, although the overall change was minimal. Nonetheless, tumor removal led to an increase in TAS in both groups, highlighting the role of disrupted antioxidant balance as a potential pathogenic mechanism in prostate disease. Furthermore, patients who underwent less invasive surgical procedures demonstrated higher TAS levels than those who experienced more extensive surgical trauma. A significant postoperative correlation was found between TAS and three antioxidant-related biomarkers: uric acid, albumin, and total bilirubin.

The study also critically addresses its limitations, one of which is the short follow-up period during the patients' hospitalization. Investigating the impact of antioxidant supplement intake would also be valuable to determine whether such interventions could positively influence TAS assessment and serve as a preventive measure against the development of these two diseases in men.

Conclusions. The dissertation concludes logically, with eight clearly formulated conclusions corresponding to each of the set objectives. This reflects a consistent and critical approach in interpreting the results.

Contributions. The contributions of the dissertation are of significant importance and are presented in two categories: original contributions and scientifically applied or confirmatory findings. Notably, four of the contributions are innovative and stem from research conducted for the first time in Bulgaria. The study applies contemporary statistical methods for comprehensive analysis and modeling of biomarker relationships.

References: The references are current, relevant to the subject of the dissertation, well-organized, and traceable. A total of 183 sources are cited, of which 139 (76%) have been published in the last five years.

5. Publications and Announcements of the Dissertation Study

In relation to the dissertation, **three publications** are presented, two of them have published in peer-reviewed journals that reflect and promote the results of the research. In all of these publications, Dr. Velkovska is the first author. The publication activity meets the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff of the Republic of Bulgaria and the Regulations for its Implementation at MU-Pleven.

Dr. Velkovska has participated in **three scientific forums**: the National Conference on Clinical Laboratory in 2022, the National Symposium on Urology and Endourology with international participation in 2024, and the Science Days in Plovdiv 2024. At these events, she presented the results of her research to the scientific community in the form of posters.

One internal **university project**, in which the doctoral candidate participated, is presented, and part of the research for the dissertation was conducted under this project.

The dissertation presented by Dr. Velkovska is well-structured, with a thorough literature review, well-described methods, and results that align with the set objectives. It stands out for the excellent organization of the scientific research, the skillful formation of patient groups, particularly regarding the types of surgical techniques and their significance in enhancing antioxidant defense.

6. Abstract

The abstract (70 pages) accurately reflects the dissertation in summary form. It is presented in two languages: Bulgarian and English

CONCLUSION

The dissertation presented by Dr. Velkovska reflects her personal involvement and commitment to the research conducted, which are well-founded both theoretically and methodologically. Dr. Velkovska demonstrates a clear focus in achieving her objectives, logical thinking, and the ability to interpret and summarize findings, all of which are exceptional indicators of her personal and professional qualities and skills for conducting independent scientific research.

The dissertation contains original, scientifically applicable, and practical results, which represent an innovative contribution to the field and meet the requirements of the Law on the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria (ZRASRB), the Regulations for the Implementation of ZRASRB, and the Regulations of the Medical University of Pleven. The presented materials and dissertation results fully comply with the specific requirements set forth in connection with the Regulations of the Medical University of Pleven for the application of ZRASRB.

All of this provides grounds for me to propose to the highly esteemed **Scientific Jury** to confer the **Educational and Scientific Degree of "Doctor"** upon Dr. Teodora Mitkova Velkovska in the doctoral program of Clinical Laboratory.

09.05.2025

Prepared by: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**
(Prof. Milena Velizarova, MD, PhD)