

РЕЦЕНЗИЯ

ПРОФ. Д-Р МИЛЕНА ГЕОРГИЕВА ВЕЛИЗАРОВА, ДМ

Ръководител на Катедра по клинична лаборатория, МФ, МУ-София,

Относно: дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен “Доктор“, Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление: 7.1. Медицина, Научна специалност: *Клинична лаборатория*

Автор: Д-р Валерия Здравкова Рачева

Форма на докторантурата: редовна форма на обучение.

Катедра: „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология“, Факултет „Здравни грижи“, Медицински университет – Плевен

Тема: „ПРОМЯНА В НИВАТА НА НЯКОИ БЕЛТЪЦИ ПРИ ЖЕНИ С ОВАРИАЛНИ ТУМОРИ”

Научни ръководители: Проф. д-р Аделаида Русева, д.м.

Доц. д-р Павлина Йорданова- Лалева, д.м.

Със заповед №3628/28.11.2023 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 за 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.

Докторантът е приложил 3 публикации, всичките в реферирани български и чуждестранни периодични издания.

Д-р Рачева започва своята професионална кариера през 1998г. като лекар педиатър в звено за бърза и неотложна помощ, гр. Плевен, през 2001-2008 е лекар педиатър в Клинична лаборатория към ОПЛ АИППМП ЕООД „Илития Д-р Г. Тишева“, от 2008 до сега работи като лекар в клинична лаборатория последователно към ЦКЛ на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Плевен и МБАЛ „Св. Марина“ООД, Плевен, където след спечелен конкурс заема длъжността завеждащ клинична лаборатория. Д-р Рачева има придобита специалност по клинична лаборатория от 2013г.

Д-р Рачева е зачислена като докторант в редовна форма на обучение със заповед №3037/14.11.2019г. в Катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология“ по темата на дисертационния труд, спазила е всички срокове по индивидуалния план, положила е всички изискуеми изпити от подготовката на докторанта и е отчислена с право на защита с заповед №2748/14.09.2023г.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита на 20.10.2023 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, като фокусът е насочен към търсене на биомаркери за ранна диагноза и диференциална диагноза на овариален карцином (ОК) при жени в период на пременопауза и менопауза. Овариалният карцином е осмият най-често срещан рак при жените в света и е водеща причина за смъртност сред всички гинекологични злокачествени заболявания. Настоящият подход за доказване на яйчников тумор се основава на лапароскопия, тазов преглед и трансвагинална ултрасонография, което предполага по-късно откриване на овариалните тумори в напреднал или усложнен стадий. Разработването на панел от биомаркери или алгоритъм, който би осигурил по-точен подход за оценка на риск от злокачествено заболяване е обект на много проучвания, но повечето от тях нямат достатъчно висока медицинска надеждност и не са икономически оправдани, което ограничава приложението им за скрининг на заболяването.

3. Познаване на проблема

От представения дисертационен труд се вижда, че д-р Рачева познава в дълбочина състоянието на проблема. Тя прави подробен научен литературен обзор, много добре структуриран и илюстриран с графики, в който описва постигнатия напредък до момента и поставя все още нерешени проблеми в тази област. Задълбочено и критично са разгледани публикуваните литературни данни по отношение на мултидисциплинарния подход при диагностицирането на яйчниковите тумори, предизвикателствата и научните изводи.

4. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е много добре структуриран и съдържа 180 страници - използвани съкращения- 2 стр., литературен обзор- 33 стр., цел и задачи- 2 стр., материали и методи - 18 стр., резултати - 64 стр., обсъждане- 16 стр., изводи- 2 стр., приноси- 2 стр. и библиография- 19 стр. Дисертацията включва 79 фигури, 64 таблици и 5 приложения.

Представените разработки, резултати и изводи са оригинални, достоверни, информативни и показват системен и задълбочен подход на докторанта. Усилията на д-р Рачева са насочени към проучване и анализ на промените в концентрациите на пет серумни протеина – TTR, TFR, ApoA1LP, CA125 и β_2 MG при жени с овариални тумори и създаване на логистични модели за оценка на шансовете за наличие на кистозно или солидно образование на яйчника.

ЛИТЕРАТУРНИЯТ ОБЗОР е обстоен, с подробно представяне на овариалните тумори като сериозен социален и медицински проблем на жените в световен мащаб, в различни възрастови групи. Яйчниците са орган, в изграждането на който участват различни тъкани, което ги поставя на челно място по отношение разнообразието на туморите, които могат да се развият в тях. Често овариалните тумори се откриват трудно и късно и водят до сериозни увреждания и nelечимо заболяване. Затова усилията са насочени към ранна и надеждна диагностика на овариалните тумори с цел пълно излекуване и подобряване на качеството на живот на пациентите.

В литературния обзор са описани нови подходящи биомаркери с техните предимства, недостатъци и медицинска надеждност за скрининг и диагноза на овариалните тумори-

маркери на възпалението: транстиретин (TTR), трансферин (TFR), ApoA липопротеин (ApoA1LP), бета2- микроглобулин (β_2 MG); туморни маркери: CA125, HE4, CEA и др; панели от биомаркери- индекс на риска от злокачествени заболявания (RMI), ROMA, OVA1, MIA и др. Те обаче не се препоръчват за скрининг на овариални тумори при безсимтомни жени, още повече, че зависят до голяма степен от менопаузалния статус, възрастта и расата на изследваната популация.

В българската научна литература не са разглеждани възможностите на плазмените протеини за диагностициране на овариални тумори, както и приложението им за предоперативно разграничаване на злокачествените от доброкачествените овариални тумори.

ЦЕЛТА на дисертационния труд е формулирана ясно и точно, а оменно: Да се проследи промяната на концентрацията на пет плазмени протеина –транстиретин, трансферин, ApoA1 липопротеин, β_2 микроглобулин и CA125 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. За изпълнението на тази цел докторантът си е поставил 6 ЗАДАЧИ, които са последователно и логично изложени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ. В дисертационния труд са включени общо 180 жени (120 с туморни формации в малкия таз и 60 контроли), изследвани за период около 11 месеца. 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 анкетен метод, клиничен преглед, хистопатологична биопсия и лабораторни методи за определяне на изследваните плазмени протеини. Всички лабораторни анализи са извършени в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Света Марина“ Плевен.

РЕЗУЛТАТИТЕ са добре описани и онагледени с 79 фигури и 59 таблици. Изложението съответства на последователността на формулираните задачи за изпълнение.

Резултатите са получени от три последователни и логични етапи на проведеното изследване. Структурирането и предварителното обмисляне на изследователския процес има изключително значение за изпълнението на поставените задачи, като в същото време показват способност за научен подход и лична организация.

Много подробно е представен статистическия анализ, с обяснения на зависимостите и диагностичната стойност на получените резултати. Особена научна значимост имат логистичните модели на връзката между наличието на туморна формация със солиден или кистозен характер и петте количествени фактора при жени с различен менопаузален статус, на базата на които се определя вероятността на шансовете за доказване на заболяването. Логистичният модел е приложен и в случаите, когато не се включва менопаузалния статус като фактор. Правят впечатление и приложените формули за изчисление, които са подробно описани. Направени са изчисления за степента на промяна на шансовете при промяна на серумните концентрации на изследваните маркери в посока намаление или увеличение.

Стъпковата регресия се явява окончателен и най-прецизен сценарий за провеждане на този логистичен анализ. Компютърната процедура по създаването на логистичния модел предоставя конкретни оценки за регресионните параметри, отношението на шансовете и 95% доверителен интервал. Компютърната програма е разработена специално за целите на проучването и показва с по-голяма точност и прецизност връзките между наличието на овариален тумор, възрастта и петте лабораторни биомаркера.

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.

Сравнявайки групата на жените с овариален тумор и контролната група здрави жени се установява, че концентрациите на наблюдаваните биомаркери при здравите жени са в референтни граници. Това дава възможност за по-надеждна интерпретация на промените в серумните протеини, настъпващи при жени с туморна формация на яйчника.

От получените резултати се вижда, че при жените с овариални тумори менопаузалния статус е фактор, който влияе на концентрацията на изследваните протеини, като в най-голяма

степен менопаузата се отразява върху промяната в трансферин и β_2 MG, а най-малка- в нивото на ApoA1LP.

Обсъдени са диагностичната чувствителност и диагностичната специфичност на всеки един протеин за разграничаване на овариален карцином от овариална киста. От посочените маркери с най-добра диагностична надеждност за разграничаване на солидна и кистозна формация е CA125, при другите маркери диагностичните характеристики са по-ниски.

Определени са праговите величини на изследваните биомаркери с помощта на ROC curve анализ, което има важно приложение в клиничната и лабораторната практика оценка на способността на биомаркерите за отдиференциране на пациентките с ОК от пациентките с овариални кисти. Установено е, че диагностичните способности на преалбумин, CA125 и β_2 MG за наличие на овариален тумор са сравнително добри : > 69 %, т.е. тези три показателя могат правилно да разграничат жени с овариални тумори от здрави в 69 % от случаите. Тяхната специфичност е над 78%, а PPV над 85%. Това дава основание да се счита, че трите серумни протеина преалбумин, CA125 и β_2 MG могат да се използват като диагностични тестове при наличие на овариален тумор.

Приложена е формула с участието на петте протеина с цел предоперативна оценка за разграничаване на ОК от овариална киста. Използвайки отново логистична регресия са анализирани три модела: при жени в менопауза, жени в пременопауза и общ модел без значение от менопаузалния статус.

Логичен завършек на теоретичната и практическата част на дисертацията са ИЗВОДИТЕ (10 на брой). Направени са заключения по всички поставени задачи, което показва последователност в изпълнението им и критичен подход към интерпретацията на резултатите. Един от най-важните изводи, посочени от докторанта е, че петте протеина, анализирани в проучването, могат да бъдат използвани едновременно като скриниращи и диагностични тестове при бессимптомни пациенти и при такива с доказана формация в малкия таз.

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 съдържа 160 източника, като 43 (27%) от тях са от последните 5 години. В подготовката на дисертационния труд докторантът е използвал най-съвременни данни, публикувани в световната литература за цялостен преглед и оценка на разглеждания проблем.

5. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Във връзка с дисертационния труд са представени 3 публикации, всичките в реферирани периодични издания, които отразяват и популяризират резултатите от проучванията. Във всичките публикации д-р Рачева е първи автор. Две от публикациите са в списание с SJR и IF.

Д-р Рачева е участвала в 1 научен форум- Националната конференция по клинична лаборатория 2022г., където е представила с постер на научната общност получените резултати от проучването.

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

Дисертационният труд, представен от д-р Рачева, прави впечатление с отличната организация на научните изследвания, прецизния подбор на серумните маркери, критичната интерпретация на резултатите, компютърно базираните програми за скрининг и диагноза на овариален карцином при жени според и независимо от менопаузалния статус.

6. Автореферат

Авторефератът (80 стр.) отразява вярно и в резюме дисертационния труд. Представен е на два езика- български и английски.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложеният дисертационен труд от д-р Рачева отразява нейното лично участие и ангажираност в проведените изследвания, които са добре обосновани теоретично и методично. Д-р Рачева показва целенасоченост в постигане на целите си, критично 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.

Поради гореизложеното, убедено давам своята *положителна оценка* за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен 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 в докторска програма по Клинична лаборатория.

10.01.2024г.

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-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: Valeria Zdravkova Racheva, MD

Type of Doctoral training: full-time PhD student

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

PhD thesis title: ALTERATION IN THE LEVELS OF SOME PROTEINS IN WOMEN WITH OVARIAN TUMORS.

Research supervisors: Prof. Adelaida Ruseva, MD, PhD

Assoc. prof. Pavlina Jordanova- Laleva, MD, PhD

On the basis of order No. 3628/28.11.2023 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 presented set of materials on electronic media includes all the documents necessary for the procedure and is in accordance with the minimum national requirements defined in the LAW on the development of the academic staff in the Republic Bulgaria and the mandatory requirements at MU-Pleven, reflected in Appendix No. 2 of the Regulations for the Development of the Academic Staff.

The doctoral student has attached 3 publications, all in refereed and foreign periodicals.

Dr. Racheva started her professional career in 1998 as a pediatrician in the Emergency medical services, Pleven; in 2001-2008 she was a pediatrician in the Clinical Laboratory at the medical Centre "Ilitia Dr. G. Tisheva"; from 2008 to now she works as a doctor in a clinical laboratory successively at the Medical Center of the University Hospital "Dr. G. Stranski", Pleven and "St. Marina"-Pleven, where after winning a competition he held the position of a Head of clinical laboratory department. Dr. Racheva has obtained a specialty degree in clinical laboratory since 2013.

Dr. Racheva was enrolled as a doctoral student in full-time study by order No. 3037/14.11.2019 in the Department of "Clinical Laboratory, Clinical Immunology and Allergology" on the topic of the dissertation work. She met all the deadlines according to the doctoral program; she passed all the required exams for the preparation of the doctoral students and was dismissed with the right to defense by order No. 2748/14.09.2023.

2. Relevance of the topic

THE TOPIC of the dissertation work is relevant not only for Bulgarian medical practice, but also worldwide, with the focus being on the search for biomarkers for early diagnosis and differential diagnosis of ovarian cancer (OC) in premenopausal and menopausal women. Ovarian cancer is the eighth most common cancer in women worldwide and is the leading cause of death among all gynecological malignancies. The current approach to ovarian tumor detection is based on laparoscopy, pelvic examination, and transvaginal ultrasonography, which suggests later detection of ovarian tumors at an advanced or complicated stage. The development of a panel of biomarkers or an algorithm that would provide a more accurate approach to assessing the risk of malignancy is the subject of many studies, but most of them do not have high enough medical reliability and are not economically justified, which limits their application for disease screening.

3. Understanding of the problem

From the presented dissertation work, it can be seen that Dr. Racheva knows the state of the problem in depth. She provides a detailed scientific literature review, very well structured and illustrated with graphs, in which she describes the success of the progress to date and poses other unsolved problems in the field. The published literature data regarding the multidisciplinary approach in the diagnosis of ovarian tumors, the challenges and the scientific conclusions are thoroughly and critically examined.

4. Characteristics of the dissertation work and contributions

The dissertation work is very well structured and contains 180 pages: abbreviations used - 2 pages, literature review - 33 pages, aim and tasks - 2 pages, materials and methods - 18 pages, results - 64 pages, discussion - 16 pages, conclusions- 2 pages, contributions- 2 pages and bibliography- 19 pages. The dissertation includes 79 figures, 64 tables and 5 appendices.

The presented developments, results and conclusions are original, credible, informative and show a systematic and thorough approach. Dr. Racheva's aims are focused on studying and analyzing the changes in the concentrations of five serum proteins – TTR, TFR, ApoA1LP, CA125 and β_2 MG in women with ovarian tumors and creating logistic models to estimate the chances of having cystic or solid mass in the ovarian tissue.

The LITERATURE REVIEW is comprehensive, with a detailed presentation of ovarian tumors as a serious social and medical problem for women worldwide, in different age groups. Ovaries are organs, which are built by different tissues. This anatomical structure puts them at the forefront in terms of the variety of tumors that can develop in them. Ovarian tumors are often difficult and late to detect and lead to serious damage and incurable disease. Therefore, efforts are aimed at early and reliable diagnosis of ovarian tumors with the aim of complete cure and improvement of patients' quality of life. The literature review describes new relevant biomarkers with their advantages, disadvantages and medical reliability for screening and diagnosis of ovarian tumors - markers of inflammation: transthyretin (TTR), transferrin (TFR), ApoA lipoprotein (ApoA1LP), beta2- microglobulin (β_2 MG); tumor markers: CA125, HE4, CEA, etc.; panel of biomarkers - risk of malignant diseases index (RMI), ROMA, OVA1, MIA, etc. However, they are not recommended for ovarian tumor screening in asymptomatic women, especially since they depend heavily on the menopausal status, age, and race of the study population.

The application of plasma proteins for the diagnosis of ovarian tumors, as well as for preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors, have not been considered in the Bulgarian scientific literature.

THE MAIN AIM of the research is formulated clearly and precisely, namely: To track the change in the concentration of five plasma proteins – transthyretin, transferrin, ApoA1 lipoprotein, β_2 microglobulin and CA125 in women with ovarian tumors and to study their informative and diagnostic values for the early detection of an ovarian tumor, as well as for the preoperative differentiation of ovarian carcinoma from benign ovarian diseases. For achieving of this goal, the doctoral student has set 6 TASKS, which are presented in a consistent and logical manner.

MATERIALS AND METHODS. A total of 180 women (120 patients with tumor formations in the small pelvis and 60 controls) were included in the dissertation, examined for a period of about 11 months. Inclusion and exclusion criteria were well defined and successfully distinguished individuals in the two groups. The scientific study was approved by the Committee on Research Ethics of MU-Pleven. The methodological approach includes the application of a survey method, clinical examination, histopathological biopsy and laboratory methods for determining the studied plasma proteins. All laboratory analyzes were carried out in the Clinical Laboratory of the "Sveta Marina" UMBAL Pleven.

The RESULTS are well described and illustrated with 79 figures and 59 tables. The exposition corresponds to the sequence of the formulated tasks for implementation.

The results were obtained from three consecutive and logical stages of the conducted research. The structuring and pre-consideration of the research process is extremely important for the implementation of the tasks, while at the same time they show an ability for a scientific approach and personal organization.

The statistical analysis is presented in deep details, with explanations of dependencies and the diagnostic value of the obtained results. Of special scientific significance are the logistic models of the relationships between the presence of a tumor formation of a solid mass or cystic nature and the five quantitative factors in women with different menopausal status, on the basis of which the probability of the chances of proving the disease is determined. The logistic model was also applied in cases where menopausal status was not included as a factor. The applied calculation formulas, which are described in detail, are also impressive. Calculations were made for the degree of change of the chances when the serum concentrations of the studied markers change in the direction of decrease or increase.

Stepwise regression appears to be the final and most precise scenario for conducting this logistic analysis. The computer procedure for creating the logistic model provides specific estimates of the regression parameters, odds ratio and 95% confidence interval. The computer program was developed specifically for the purposes of the study and shows with greater accuracy and precision the relationships between the presence of an ovarian tumor, age and the five laboratory biomarkers.

DISCUSSION is done in great detail, with the obtained results discussed in terms of their clinical relevance and in comparison with published international databases.

Comparing the group of women with ovarian tumor and the control group of healthy women, it was found that the concentrations of the observed biomarkers in the healthy women were within reference limits. This enables a more reliable interpretation of changes in serum proteins occurring in women with ovarian tumor formation.

The obtained results show that in women with ovarian tumors, the menopausal status is a factor that affects the concentration of the studied proteins, with the greatest effect of menopause on the change in transferrin and β_2 MG, and the least on the level of ApoA1LP .

The diagnostic sensitivity and diagnostic specificity of each protein for distinguishing ovarian carcinoma from ovarian cyst are discussed. Of the indicated markers with the best diagnostic reliability for distinguishing between solid and cystic formation, CA125 is present, the other markers have lower diagnostic characteristics.

Cut-off values of the investigated biomarkers were determined using ROC curve analysis, which have an important application in clinical and laboratory practice for assessing the ability of biomarkers to differentiate patients with OC from patients with ovarian cysts. It was established that the diagnostic accuracy of prealbumin, CA125 and β_2 MG for the presence of an ovarian tumor are relatively good: > 69%, i.e. these three indicators can correctly distinguish women with ovarian tumors from healthy women in 69% of cases. Their specificity is over 78% and PPV over 85%. This gives reason to consider that the three serum proteins prealbumin, CA125 and β_2 MG can be used as diagnostic tests in the presence of ovarian tumor.

A formula involving the five proteins was applied for preoperative assessment to differentiate OC from ovarian cyst. Again using logistic regression, three models were analyzed: in menopausal women, premenopausal women and a general model regardless of menopausal status.

The logical end of the theoretical and practical part of the dissertation are the CONCLUSIONS (10 in number). Conclusions were drawn on all the tasks, which shows consistency in their implementation and a critical approach to the interpretation of the results. One of the most important conclusions stated by the doctoral student is that the five proteins analyzed in the study can be used simultaneously in screening and diagnostic programs in asymptomatic patients and in those with proven mass in the small pelvis.

Of essential importance for the value of the dissertation work are the CONTRIBUTIONS, which are presented in two directions: original and scientific-applied and affirmative. It is noteworthy that 4 of the contributions are innovative and are due to the study, which is being done for the first time in Bulgaria. Current statistical methods are applied for complex analysis and modeling of biomarker relationships.

The dissertation contains 160 references, 43 (27%) of them are from the last 5 years. Dr. Racheva used the most up-to-date data published in the world literature for a comprehensive review and assessment of the problem under consideration.

5. Publications and announcements of the dissertation study

Dr. Racheva has 3 publications based on the subject, all of them in referred journals. Dr. Racheva is the first author in all publications. Two of the publications are in a journal with SJR and IF.

Dr. Racheva took a participation in 1 scientific forum - the National Clinical Laboratory Conference 2022, where she presented to the scientific community the results of the study.

One intra-university project with the participation of the doctoral student is presented, in which part of the research for the dissertation work was carried out.

The dissertation work presented by Dr. Racheva impresses with the excellent organization of scientific research, the precise selection of serum markers, the critical interpretation of the results, the computer-based programs for the screening and diagnosis of ovarian carcinoma in women according to and regardless of the menopausal status.

6. Abstract

The abstract (80 pages) accurately reflects the dissertation work in summary. It is presented in two languages - Bulgarian and English.

CONCLUSION

The dissertation work proposed by Dr. Racheva reflects her personal participation and engagement in the conducted research, which is well grounded theoretically and methodically. Dr. Racheva shows purposefulness in achieving her goals, critical thinking and the ability to interpret and generalize, which are exceptional indicators for evaluating her personal and professional qualities and skills for conducting scientific research independently.

The dissertation contains *original, scientific and applied results, which represent an innovative contribution to science and meet the requirements 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 of MU - Pleven.*

Due to the above, I confidently give my positive assessment of the conducted research, presented by the above-reviewed dissertation work, abstract, achieved results and contributions, and **I**

propose to the honorable scientific jury to award the educational and scientific degree "Doctor" to Dr. Valeria Zdravkova Racheva in a doctoral program in Clinical Laboratory.

10.01.2024

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