

## СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р **Мария Ангелова Ангелова**, дм  
ръководител катедра „Акушерство и гинекология“, Медицински факултет,  
Тракийски университет – Стара Загора

**Относно:** Външна защита по процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ на д-р Златко Кироваков – докторант в самостоятелна форма на обучение, отчислен с право на защита по докторска програма Акушерство и гинекология, професионално направление 7.1 „Медицина“, област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт към Катедра „Акушерски грижи“, Факултет „Здравни грижи“ – Медицински университет-Плевен;

Тема на дисертациония труд **„Превенция на репродуктивни неуспехи и постнатални усложнения при жени с генетично обусловена тромбофилия“**

Настоящият отзыв представям в качеството си на член на разширен състав на Катедрен съвет – катедра „Акушерски грижи“, Факултет „Здравни грижи“ определен със Заповед № 2807/01.10.2024 г. на Ректора на Медицински университет - Плевен, във връзка с процедура за предварителна защита на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ на д-р Златко Кироваков – докторант в самостоятелна форма на обучение по програма Акушерство и гинекология, професионално направление 7.1 „Медицина“, област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт към катедра „Акушерски грижи“, Факултет „Здравни грижи“ – Медицински университет-Плевен с

научни ръководители Доц. д-р Надежда Хинкова, д.м. и Доц. д-р Емилияна Конова, д.м.

Становището е изработено на базата на представените документи по процедурата, в пълно съответствие с изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото приложение и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет-Плевен, съгласно приложение 8.3.

### **Общо описание на дисертационния труд:**

Темата на дисертационният труд на д-р Златко Кироваков е посветена на актуалния проблем за мутациите на тромбофиличните гени и ролята им в акушерството и гинекологията и репродуктивната медицина. Избрания за изследване проблем е изключително актуален, имайки предвид данните за високия ръст на двойките с репродуктивни проблеми, не само у нас но и в световен мащаб. Все по-голяма част от световното население е засегнато в някой момент от живота си от нарушения в репродуктивното здраве. Това е показал доклад, публикуван от Световната здравна организация (СЗО). Установено е, че при приблизително 17,6% от населението в репродуктивна възраст се наблюдава безплодие. Това означава, че 1 от всеки 6 души има нарушения в репродуктивното здраве. Статистическите данни показват, че безплодието се среща с еднаква честота както в държавите с високи доходи на населението, така и в тези със среден и нисък доход. Това показва, че репродуктивното здраве представлява водещо предизвикателство за здравната система в глобален мащаб.

Представеният за оценка проект на дисертационен труд отговаря на изискванията, посочени в Закона за развитие на академичния състав и Правилника за неговото приложение. Съдържа 181 страници и включва всички раздели: (литературен обзор; цел и задачи; материал и методи; резултати и обсъждане; изводи и заключения; приноси, библиография, свързани статии).

Дисертационния труд е онагледен с 52 таблици и 22 фигури и едно приложение. Библиографията съдържа 377 литературни източници, от които 366 на български и 11 на кирилица.

Темата на дисертационния труд: **„Превенция на репродуктивни неуспехи и постнатални усложнения при жени с генетично обусловена тромбофилия”** е актуална и значима за съвременното, в пълно съответствие с професионалния профил на д-р Кироваков, който умело аргументира тази значимост. В тази връзка от изключителна важност е разширяването на познанията за мутациите на тромбофилните гени и ролята им в акушерството гинекологията репродуктивната медицина. Представената тема на дисертационния труд е дисертабилна с принос към клиничната практика на гинеколозите от болничната и извънболничната помощ.

Литературният обзор е структуриран така, че да отразява задълбочено и всестранно проблема. Обзорът категорично показва дълбоко познание на обсъжданите проблеми. Използваните литературни източници представляват научни публикации на чуждестранни и български изследователи, коректно цитирани.

Целта на дисертационния труд е формурирана точно и ясно: „да се разработи терапевтичен и превентивен алгоритъм на поведение с цел предотвратяване на повтарящите се загуби на плода, постнаталните и тромбоемболични усложнения, асоциирани с носителство на вродени генетични фактори за тромбофилия, при жени с анамнестични данни за репродуктивни неуспехи.“. Задачите, които изследователя си поставя, са обособени в 7 пункта, свързани с постигане на изследователската цел:

1. Да се определят демографската характеристика, анамнестичните данни и изключващите фактори, за характеризиране на клиничната група изследвани жени с репродуктивни неуспехи и носителство на един или повече от следните 5 генетични фактора, асоциирани с тромбофилия:

Фактор V Leiden; Мутация G20210A в Протромбиновия ген; Генетичен вариант C677T в гена на Метилентетрахидрофолат редуктаза; Генетичен вариант в гена на Плазминоген активатор инхибитор 1 (PAI-1) (носителство на генотип 4G/4G); Ангиотензин – конвертиращ ензим ACE D/D генотип.

2. Да се направи анализ на честотата на носителство на изследваните генни мутации в изследваната клинична група жени с репродуктивни неуспехи.3. Да се определи съпътстващата патология и фамилната анамнеза, в клиничната и контролната група изследвани жени.

4. Да се направи оценка на динамиката в доплеровата велосиметрия на маточните артерии, усредненият PI от дясна и лява маточна артерия на бременните жени (6-7 г.с., 11-13+6 г.с., 20-22 г.с. и 35-36 г.с.) в клиничната и контролната групи.5. Да се проследят в динамика отклоненията в ПКК и хемостазата през време на бременността – през 4-5 седмичен интервал, след 12 г.с., в клиничната и контролната групи.

6. Да се проследи изхода от бременността, раждането и пуерпералния период, както и състоянието на плода в рания неонатален период, в обследваните групи жени.

7. Да се изготви терапевтичен и превентивен алгоритъм на поведение спрямо спецификата и тежестта на генетичните мутации, с цел предотвратяване на често повтарящите се загуби на плода, тромбоемболичните и постнатални усложнения.

Следва последователно представяне на дизайна на проучването, единици на наблюдение (включително критерии за включване и изключване в обхвата на проучването и изключващи критерии), променливи, статистически методи.

Дизайн на проучването: То е проспективно и ретроспективно. Проведено е в МЦ „Прайм клиник – д-р Кировакови“, гр. Бургас, МЦ КИРМ „Св. Елисавета“, гр. Плевен, и Родилно отделение на УМБАЛ Бургас – АД. Обхваща периода от януари 2021 г. до декември 2023 г. В проучването са включени 459 бременни жени

Резултати и обсъждане: Д-р Кироваков ги представя последователно, съответно на поставените задачи в дисертационния труд. Тази част от дисертацията е изключително добре подредена и онагледена с коректно представени резултати в табличен вид и цветни графични изображения. Изложението на резултатите е израз на уменията на д-р Кироваков да борави добросъвестно и коректно с данните от научното изследване, да прилага подходящите методи за анализ и да интерпретира задълбочено. Тази част от дисертационния труд заслужава особено внимание и висока оценка със своето адекватно структуриране, логическа обвързаност и последователност в контекста на определен методически подход на научното изследване.

Д-р Кироваков формулира 6 извода и 10 приноса, които са разделени и представени в три подгрупи: научни приноси с оригинален характер, с потвърдителен характер и с практическа стойност

Смятам, че така представени, приносите максимално синтезират същността на този дисертационен труд, осветляващ важни аспекти на изследвания проблем.

Д-р Кироваков представя също така Приложение за алгоритъм и превенция на неблагоприятните изходи от бременността при пациенти с генетична тромбофилия, както и алгоритъм на поведение преди забременяване, по време на настъпила вече бременност и в пуерпериума. Алгоритмите отразяват важни интердисциплинарни и междусекторни подходи и стратегии, които приемам по начина, по който са формулирани.

Във връзка с дисертационния труд д-р Златко Кироваков представя **4** пълнотекстови публикации в престижни периодични научни издания в пълно съответствие с изискванията за придобиване на ОНС «доктор» за професионално направление 7.1. Медицина в Медицински университет-Плевен. Проектът на автореферат е разработен на 78 страници, правилно структуриран, съдържа основните резултати от научното проучване и списък на свързаните публикации.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Давам цялостна **положителна** оценка на представения от д-р Златко Кироваков – докторант на самостоятелна подготовка, по докторска програма Акушерство и гинекология, професионално направление 7.1, „Медицина”, област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт към Катедра „Акушерски грижи“, Факултет „Здравни грижи“ – Медицински университет-Плевен - проект на дисертационен труд на тема: **„Превенция на репродуктивни неуспехи и постнатални усложнения при жени с генетично обусловена тромбофилия ”.**

Проектът на дисертационния труд съдържа научно-теоретични, методологични и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет-Плевен.

Давам своя положителен вот „**ДА**” и препоръчвам на членовете на Научното жури, да гласуват положително за насочване на оценявания проект на дисертационен труд за **публична защита** за присъждане на образователната и научна степен „Доктор” на д-р Златко Кироваков по докторска програма **„Акушерство и гинекология”**, професионално

направление **7.1 „Медицина”**, област на висше образование **7.**  
**Здравеопазване и спорт.**

01.11.2024 г.  
гр. Стара Загора

Изготвил Становището: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**  
доц. д-р Мария Ангелова Ангелова, дм

## STATEMENT

By Assoc. Prof. Dr. Maria Angelova Angelova, MD, PhD  
Head of the Department of "Obstetrics and Gynecology," Faculty of Medicine,  
Of Trakia University – Stara Zagora.

**Subject:** External Review for the Procedure of Acquiring the Educational and Scientific Degree of "Doctor" for Dr. Zlatko Kirovakov – a doctoral candidate in the independent form of study, dismissed with the right of defense under the doctoral program Obstetrics and Gynecology, professional field 7.1 "Medicine", area of higher education: 7. Health and Sports, within the Department of "Midwifery Care", Faculty of Health Care" – Medical University of Pleven;

Title of the Dissertation: **"Prevention of Reproductive Failures and Postnatal Complications in Women with Genetically Determined Thrombophilia"**

This review is presented in my capacity as a member of the extended committee of the Departmental Council of the Department of "Midwifery Care," Faculty of "Health Care," appointed by Order No. 2807/01.10.2024 of the Rector of the Medical University of Pleven, in connection with the procedure for the public defense of the dissertation for the acquisition of the educational and scientific degree "Doctor" by Dr. Zlatko Kirovakov, a doctoral student in independent study in the Obstetrics and Gynecology program, professional field 7.1 "Medicine," area of higher education: 7. Health and Sports, under the Department of "Midwifery Care," Faculty of "Health Care" at the Medical University of Pleven, with scientific supervisors Assoc. Prof. Dr. Nadezhda Hinkova, PhD, and Assoc. Prof. Dr. Emiliana Konova, PhD.

The statement has been prepared based on the submitted documents related to the procedure, in full compliance with the requirements of the Law on the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria (ZRASRB), its implementing regulations, and the regulations for the development of the academic staff at the Medical University of Pleven, according to Appendix 8.3.

The topic of Dr. Zlatko Kirovakov's dissertation focuses on the current issue of thrombophilic gene mutations and their role in obstetrics, gynecology, and reproductive medicine. The chosen problem is highly relevant, considering the increasing number of couples experiencing reproductive issues, not only in our country but also globally. A growing portion

of the world's population faces reproductive health disorders at some point in their lives. This has been demonstrated by a report published by the World Health Organization (WHO). It has been established that approximately 17.6% of the population of reproductive age experiences infertility. This means that 1 in 6 individuals faces reproductive health challenges.

Statistical data indicate that infertility occurs with equal frequency in countries with high incomes as well as those with middle and low incomes. This shows that reproductive health represents a major challenge for healthcare systems worldwide.

The submitted dissertation work for evaluation meets the requirements outlined in the Law on the Development of Academic Staff and its Implementing Regulations. It consists of 181 pages and includes all the necessary sections: (literature review; objectives and tasks; materials and methods; results and discussion; conclusions and summaries; contributions, bibliography, and related articles).

The dissertation is illustrated with 52 tables, 22 figures, and includes one appendix. The bibliography contains 377 references, of which 366 are in Bulgarian and 11 in Cyrillic.

The topic of the dissertation, **"Prevention of Reproductive Failures and Postnatal Complications in Women with Genetically Determined Thrombophilia,"** is both current and significant for today's context, fully aligning with Dr. Kirovakov's professional profile, which he skillfully justifies. In this regard, expanding knowledge on thrombophilic gene mutations and their role in obstetrics, gynecology, and reproductive medicine is of utmost importance. The presented dissertation topic is substantial, offering valuable contributions to the clinical practice of gynecologists in both hospital and outpatient care.

The literature review is structured in a way that thoroughly and comprehensively reflects the problem. It clearly demonstrates a deep understanding of the issues discussed. The sources used consist of scientific publications by both foreign and Bulgarian researchers, all correctly cited.

The objective of the dissertation is formulated precisely and clearly: "to develop a therapeutic and preventive algorithm for managing recurrent fetal loss, postnatal, and thromboembolic complications associated with the presence of congenital genetic factors for thrombophilia in women with a history of reproductive failures."

The researcher has defined seven tasks aimed at achieving the research goal:

1. To determine the demographic characteristics, anamnesis data, and exclusion factors for characterizing the clinical group of women studied with reproductive failures and carriers of one or more of the following five genetic factors associated with thrombophilia: Factor V Leiden; G20210A mutation in the Prothrombin gene; C677T genetic variant in the Methylenetetrahydrofolate reductase gene; genetic variant in the Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) gene (carrier of the 4G/4G genotype); Angiotensin-converting enzyme (ACE) D/D genotype.
2. To analyze the frequency of carrier status for the studied gene mutations in the examined clinical group of women with reproductive failures.
3. To determine the accompanying pathology and family history in both the clinical and control groups of the examined women.
4. To assess the dynamics in Doppler velocimetry of the uterine arteries, the average PI from the right and left uterine arteries of pregnant women (6-7 weeks, 11-13+6 weeks, 20-22 weeks, and 35-36 weeks) in both the clinical and control groups.
5. To monitor the dynamics of deviations in complete blood count (CBC) and hemostasis during pregnancy – at 4-5 week intervals, after 12 weeks, in both the clinical and control groups.
6. To track the outcomes of pregnancy, childbirth, and the puerperium, as well as the condition of the fetus in the early neonatal period, in the studied groups of women.
7. To develop a therapeutic and preventive algorithm for behavior tailored to the specifics and severity of genetic mutations, aimed at preventing recurrent fetal losses, thromboembolic events, and postnatal complications.

The following is a sequential presentation of the study design, units of observation (including inclusion and exclusion criteria for the study scope), variables, and statistical methods.

Study Design: The study is both prospective and retrospective. It was conducted at “Prime Clinic – Dr. Kirovakovi” in Burgas, “St. Elizabeth” Medical Center in Pleven, and the Obstetrics Department of UMBAL Burgas – AD. The study covers the period from January 2021 to December 2023 and includes 459 pregnant women.

Results and Discussion: Dr. Kirovakov presents the results sequentially, corresponding to the tasks outlined in the dissertation. This section of the dissertation is exceptionally well-organized and illustrated, featuring correctly presented results in tabular form and colorful graphic representations. The presentation of the results reflects Dr. Kirovakov's skill in diligently and accurately handling the data from the scientific study, applying appropriate analysis methods, and providing in-depth interpretations. This part of the dissertation deserves particular attention and high praise for its adequate structuring, logical coherence, and consistency within the context of the specified methodological approach of the scientific research.

Dr. Kirovakov formulates six conclusions and ten contributions, which are categorized and presented in three subgroups: scientific contributions of an original nature, confirmatory contributions, and contributions with practical value.

I believe that this presentation effectively synthesizes the essence of the dissertation, shedding light on important aspects of the researched problem.

Dr. Kirovakov also presents an Appendix containing an algorithm for the prevention of adverse pregnancy outcomes in patients with genetic thrombophilia, as well as a behavioral algorithm for preconception, during an existing pregnancy, and in the puerperium. These algorithms reflect important interdisciplinary and intersectoral approaches and strategies, which I accept as they are formulated.

In connection with the dissertation work, Dr. Zlatko Kirovakov presents four full-text publications in prestigious scientific journals, fully complying with the requirements for obtaining the educational and scientific degree of "Doctor" in the professional field 7.1 Medicine at the Medical University of Pleven. The draft of the abstract is developed over 78 pages, well-structured, and contains the main results of the scientific research along with a list of related publications.

## **CONCLUSION:**

I give an overall positive evaluation of the dissertation work presented by Dr. Zlatko Kirovakov – a doctoral candidate in independent study under the doctoral program in Obstetrics and Gynecology, professional field 7.1 "Medicine," area of higher education: 7. Health and Sports, at the Department of "Midwifery Care," Faculty of "Health Care" –

Medical University of Pleven, on the topic: **"Prevention of Reproductive Failures and Postnatal Complications in Women with Genetically Determined Thrombophilia."**

The dissertation work contains scientific-theoretical, methodological, and applied results that represent an original contribution to science and meet all the requirements of the Law on the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the Regulations for the Development of Academic Staff at the Medical University of Pleven.

I cast my positive vote of "YES" and recommend that the members of the Scientific jury vote positively to direct the evaluated dissertation work for public defense for the awarding of the educational and scientific degree "Doctor" to Dr. Zlatko Kirovakov in the doctoral program "Obstetrics and Gynecology," professional field 7.1 "Medicine," area of higher education 7. Health and Sports.

01.11.2024

Stara Zagora

Prepared by: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

Assoc. Prof. Dr. Maria Angelova Angelova, MD, PhD