

## СТАНОВИЩЕ

от Акад. Д-р Григор Ангелов Горчев, д.м.н.  
Почетен ректор на Медицински Университет - Плевен  
Клиника по Акушерство и гинекология  
УМБАЛ „Света Марина“ – Плевен  
МУ - Плевен

**Относно:** дисертационен труд на тема: „Превенция на репродуктивни неуспехи и постнатални усложнения при жени с генетично обусловена тромбофилия”

За присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“ в професионално направление 7.1 „Медицина”, област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, в докторска програма „Акушерство и гинекология“

На д-р Златко Кироваков – Катедра „акушерски грижи“, Факултет „Здравни грижи“ на Медицински университет – Плевен.

**Научен ръководител:** Доц. д-р Надежда Хинкова, д.м.

**Научен ръководител:** Доц. д-р Емилияна Конова, д.м.

### КРАТКИ БИОГРАФИЧНИ ДАННИ

Д-р Златко Кироваков е роден на 14.11.1977 г., основно и средно образование е завършил в Р. Северна Македония. Висше образование Магистър по медицина е придобил в Медицински университет гр. Плевен през 2003 год. Има придобита специалност по Акушерство и гинекология в МУ – Плевен, 2010 год.

### АКТУАЛНОСТ НА ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Дисертационният труд озаглавен „Превенция на репродуктивни неуспехи и постнатални усложнения при жени с генетично обусловена тромбофилия” 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.

Темата на дисертационният труд е актуална и значима за съвремието. Тя е в пълно съответствие с професионалния профил на д-р Кироваков, който умело аргументира тази значимост. Темата на дисертацията е със голям принос към клиничната практика на лекарите акушер-гинеколози, работещи в лечебни заведения за болничната и извънболничната акушеро-гинекологична помощ.

## **СТРУКТУРА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

Представеният за оценка дисертационен труд отговаря на изискванията, посочени в Закона за развитие на академичния състав и Правилника за неговото приложение. Написан е върху 181 страници и 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.

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

Целта на дисертационния труд е ясно дефинирана и отразява темата на дисертационния труд. За постигането на целта дисертанта си поставя 7 задачи.

Проведеното проучване е про- и ретроспективно и мултицентрично. Проведено в Медицински център „Прайм клиник – д-р Кировакови“, гр. Бургас, Медицински център КИРМ „Св. Елисавета“ гр. Плевен и Родилно отделение на УМБАЛ Бургас – АД. Периодът, през който се реализира проучването е от януари 2021 г. до декември 2023 г. и обхваща 459 бременни жени

## **ОЦЕНКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ПРОУЧВАНЕТО**

Д-р Кироваков е представил получените резултати последователно и в съответствие на поставените задачи в дисертационния труд. Тази част от дисертацията е изключително добре подредена и онагледена с коректно представени резултати в табличен и графичен вид. Изложението на резултатите е израз на умението 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. Проучването на д-р Кироваков завършва с 6 извода, които отразяват значимостта на получените резултати.

## **ОЦЕНКА НА ПРИНОСИТЕ**

Приносите, които д-р Кироваков формулира са 10 и са представени в три категории: научни приноси с оригинален характер, приноси с потвърдителен характер и приноси с практическа стойност. Като най-важен се отграничава изготвеният алгоритъм и превенция на неблагоприятните изходи от бременността при пациенти с вродена 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.

## **ОЦЕНКА НА НАУЧНАТА ДЕЙНОСТ НА ДИСЕРТАНТА**

Във връзка с дисертационния труд д-р Златко Кироваков представя **4** пълнотекстови публикации, публикувани в реферирани и индексирани научни издания, с което отговаря на изискванията на Медицински университет – Плевен за придобиване на ОНС «доктор».

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Дисертационният труд на тема: **„Превенция на репродуктивни неуспехи и постнатални усложнения при жени с генетично обусловена тромбофилия ”** е оригинална и актуална научна разработка, която отговаря на изискванията 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.

С това препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват с положителен вот за присъждане на образователната и научна степен „Доктор” на д-р Златко Кироваков.

05.11.2024 г.

Изготвил Становището:..... **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

гр. Плевен

Академик д-р Григор Ангелов Горчев, д.м.н.

## OPINION

By Academician d-r Grigor Angelov Gorchev, MD, PhD, DsC

Honorary rector of the Medical University Pleven

Department of Obstetrics and Gynecology

UMHAT „St. Marina” – Pleven

MU – Pleven

**Subject:** Internal 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 preliminary 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, MD, PhD, and

Assoc. Prof. Dr. Emiliana Konova, MD, 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 , 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 project 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, 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 positive evaluation of the dissertation project 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 project 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 project 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.

05.11.2024

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

Pleven

Academician D-r Grigor Angelov Gorchev, MD, PhD, DsC