

До  
Председателя на Научното жури,  
доц. д-р Никола Калинов Поповски, д.м.,  
определено със Заповед № 1089/ 31.03. 2026 г.  
на Ректора на МУ Плевен

## СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р **БОРИСЛАВ НИКОЛОВ ПОПОВ**, д.м.

Тракийски университет, Медицински факултет

Началник генетична лаборатория при

УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович” АД - гр. Стара Загора

**ОТНОСНО:** Дисертационен труд на тема: „Генетичен скрининг за чести моногенни дефекти сред двойки предрепродуктивно – проучване на честотата, рисковете за репродукция и възможностите за генетична профилактика” за присъждане на образователна и научната степен „Доктор“, Област на висше образование: 7.Здравеопазване и спорт, Професионално направление: 7.1.Медицина, Докторска програма: „Медицинска генетика”

**Автор:** д-р Славена Енкова Николова,  
докторант в редовна форма на обучение към катедра „Медицинска генетика“,  
факултет „Фармация“, Медицински университет – Плевен

**Научен ръководител:** проф. д-р Катя Стефанова Ковачева, д.м.

### 1. Общо представяне на процедурата

Документацията, която е представена от докторанта отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за приложение на Закона за развитие на академичния състав в Република България. Представения комплект от материали на електронен носител е в съответствие и с Правилника за условията и реда за присъждане на научни звания и заемане на академични длъжности в МУ – Плевен. Приложени са дисертационен труд, автореферат и общо 7 свързани с дисертационния труд публикации и научни съобщения. Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от катедра „Медицинска генетика“ към Медицински университет – Плевен, на разширен катедрен съвет, състоял се на 10.03.2026 г.

### 2. Актуалност на темата и значимост на разработения научен проблем

Антропогенното замърсяване на околната среда с мутагенни фактори представлява един от основните екологични проблеми на човечеството в наши дни. Мащабите му се увеличават постоянно, което води до увеличаване на мутационния товар и поражда висок риск от геномна нестабилност, която е в основата на появата и зачестяването на различни наследствени заболявания в това число и моногенните заболявания (МЗ), които съставляват приблизително 40% от редките болести и се утвърждават като значим медицински, социален и икономически проблем в съвременното здравеопазване. В дисертационния труд особено място заемат рецесивните състояния (РС) – автозомно-рецесивни (АРС) и Х-рецесивни състояния

(ХРС), при които наличието на асимптоматични носители и универсалният носителски товар в човешката популация обуславят постоянен риск за раждане на засегнати деца, включително и при двойки без фамилна анамнеза. На базата на многобройни изследвания и анализи на Националния статистически институт (НСИ) в периода от 1998 г. до сега, **България преживява тежка демографска криза**, характеризираща се с рекордно ниска раждаемост, висока смъртност, отрицателен естествен прираст. Страната губи между 40 000 и 90 000 души годишно, като през 2021 г. са починали рекордните над 148 000 души. Това означава, че всяка седмица изчезва едно голямо село и всяка година по един голям град. Ако не се приложат необходимите мерки и действия, населението на България може да спадне под 5 милиона до 2050 г., като 70% от територията на страната ни ще се превърне в „демографска пустиня“.

**Считам, че темата на дисертационния труд е актуална и с висока научна и практическа значимост.** С поставената си цел: «Да се определи честотата и профилът на носителство на патогенни варианти в гени, асоцииращи с рецесивни моногенни състояния, в група индивиди от българската популация, да се анализират произтичащите от тях репродуктивни рискове и да се разработи подход за генетично консултиране в контекста на резултатите от скрининга за носителство» до голяма степен ще допринесе за **решаване на демографския срив и непрекъснато увеличаващия се мутационен товар върху българската популация**. Разработеният комплексен подход в дисертационния труд за генетична консултация (ГК) при разширен скрининг за носителство (РСН), въз основа резултатите от разширения скрининг за носителство и находките, обвързани с репродуктивния риск на двойката, както и възможностите за прилагане на методите за предимплантационно генетично изследване за моногенни заболявания и (PGT-M) и пренатална диагностика (ПНД), ще дадат възможност на наследствено обременени двойки с автозомно-рецесивни (АРС) и Х-рецесивни състояния (ХРС) да имат здраво потомство.

### **3. Обем, структура и обща характеристика на дисертационния труд**

Дисертационният труд е структуриран коректно, логически последователно и включва 177 стандартни страници, 64 таблици, 14 фигури и 5 приложения. Библиографията обхваща 197 литературни източника, от които 195 на латиница и 2 на кирилица, като преобладават публикациите от последните 10 години.

### **4. Литературен обзор**

Литературният обзор е изчерпателен, добре структуриран, достатъчно информативен и аналитичен, като се разглеждат основни проблеми, свързани с научната разработка: Медицинско и социално значение на редките болести. Генетични особености и значение на рецесивните моногенни състояния за репродуктивния риск. Генетичен скрининг и скринингови програми, като особено внимание се отделя на разширения скрининг за носителство (РСН), като се разглеждат подробно принципите при изграждането му и неговите предимства. Необходимост от генетично консултиране в сферата на профилактиката на вродените и наследствени заболявания и кадровите предизвикателства.

Докторанта демонстрира задълбочени познания по темата на дисертационния труд, като критично анализира актуални международни публикации и съпоставя различни научни виждания. Показва много добра теоретична подготовка и способност за ориентация в съвременните тенденции и нерешени въпроси в изследвана област, което мотивира темата на дисертационния труд.

## 5. Цел, задачи, материал и методи

*Целта* на дисертационния труд е адекватно и ясно формулирана, както и произтичащите от нея *шест задачи* свързани с последователното изпълнение на основните етапи на дисертацията.

*Материал* на настоящия дисертационен труд са 150 репродуктивни двойки (300 индивида) от българската популация, като всички участници отговарят на предварително определени критерии за включване: репродуктивна възраст, предстояща или планирана репродукция, клинично здрави лица, без данни за лична и фамилна анамнеза за моногенни заболявания и без установено кръвнородство между партньорите.

Използваните *методи* в дизайна на проучването (медицинско интервю, генеалогичен метод, молекулярно-генетичен метод включващ изолиране на ДНК и секвениране от следващо поколение –NGS с клинично-екзомен панел, генетично консултиране ) са адекватни, съвременни и методологично коректно приложени. Подбрани са и подходящи съвременни методи за статистическа обработка на експерименталните данни.

## 6. Основни резултати, обсъждане, изводи и научни приноси

*Резултати* – Изложението на резултатите е добре структурирано и логически свързано с последователността на експерименталните постановки в дизайна на проучването. Резултатите от изследванията са представени систематично във фигури и таблици, което улеснява възприемането на голямото количество получени данни. Последните са интерпретирани критично и съпоставени с актуална международна научна литература.

*Обсъждането* е направено като са използвани наличните литературни данни и резултатите от собственото проучване. В тази част докторантът показва висока компетентност по разработените проблеми и демонстрира умение за самостоятелен и задълбочен анализ на научни факти.

*Изводите* са представени в 10 пункта, пряко свързани с поставените цели и задачи и са израз на уменията на докторанта да анализира, обобщава и синтезира резултатите от научното изследване. От направените изводи особено внимание заслужава извода за ключовата роля на разширения скрининг за носителство (РСН) като инструмент, който допринася за ограничаване на неблагоприятните репродуктивни последици чрез идентифициране на случаите с повишен риск и подпомагане автономията на двойките чрез информирано репродуктивно планиране. Друг важен акцент от изводите е, че екзомното секвениране (клиничен екзом) с едновременно тестване на двамата партньори се утвърждава като най-оптимална стратегия при скрининг на носителство (СН), предвид изразената генетична хетерогенност на българската популация.

*Приемам приносите на дисертационния труд с научен и оригинален характер, както и приносите с научно-приложен характер.* Мотивите ми за това са, че за първи път в България е направено комплексно проучване върху проспективно проведен СН сред двойки от българската популация, с прилагане на NGS технология, което осигурява високочувствителна оценка на носителството на ПВ в гени за РС. На базата на това проучване са представени нови данни, относно честота на носителство, профил на засегнатите гени и спектър на ПВ в изследвана кохорта от българската популация, които ще допълнят съществуващите до момента ограничени данни за България. Освен това са установени и голям брой от нови варианти, които понастоящем не са докладвани и ще обогатят националните и световните бази данни.

### **7. Оценка на публикациите и личния принос на докторанта.**

Във връзка с дисертационния труд докторанта представя общо 3 пълнотекстови научни публикации, като всички са поместени в международни реферирани и индексирани списания, и в една от тях е водещ автор, с което отговаря на изискванията на МУ-Плевен за придобиване на ОНС «Доктор». Представени са и 3 научни доклада отразени в международни и национални форуми.

### **8. Автореферат**

Авторефератът е оформен и структуриран съгласно основните изисквания към съдържание и оформление и отразява коректно същността на дисертационния труд. Онагледен е с високо информативни таблици, фигури и диаграми.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Като имам предвид научната значимост и актуалността на темата на дисертационния труд, приложения комплексен експериментален подход с използването на съвременни методи, постигнатите оригинални резултати, компетентно изведените изводи и научните и практично-методични приноси считам, че дисертационния труд е успешно разработен и отговаря на изискванията на ЗРАС в Р. България и Правилника за Развитие на Академичния състав на Медицински университет - Плевен. Авторката на дисертационния труд, д-р Славена Енкова Николова демонстрира отлична теоретична подготовка, задълбочени познания в областта на медицинката генетика и умения за самостоятелна научна интерпретация.

Във връзка гореизложеното, **давам своята положителна оценка на дисертационния труд** и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната научна степен «Доктор», Област на висше образование: 7.Здравеопазване и спорт, Професионално направление: 7.1.Медицина, Докторска програма: „Медицинска генетика” на д-р Славена Енкова Николова.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

09.04.2026 г.  
гр. Стара Загора

Изготвил становището: .....  
/доц. д-р Борислав Николов Попов, д.м./

To  
the Chair of the Scientific Jury,  
Assoc. Prof. Dr. Nikola Kalinov  
Popovski,, PhD,  
appointed by Order No.  
1089/31.03.2026 of the Rector of  
the Medical University – Pleven.

## **STATEMENT**

By

Assoc. Prof. Dr. BORISLAV NIKOLOV POPOV, PhD

Trakia University, Faculty of Medicine

Head of the Genetic Laboratory at

University Hospital “Prof. Dr. Stoyan Kirkovich” – Stara Zagora

**REGARDING:** Dissertation thesis entitled: “Preconception carrier screening in couples for common monogenic disorders: study of prevalence, reproductive risk evaluation, and preventive genetic strategies”, submitted for the award of the educational and scientific degree “Doctor (PhD)”, Field of Higher Education: 7. Healthcare and Sports, Professional Field: 7.1. Medicine, Doctoral Program: “Medical Genetics”.

**Author:** Dr. Slavena Enkova Nikolova,  
full-time PhD student at the Department of Medical Genetics,  
Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

**Scientific Supervisor:** Prof. Dr. Katya Stefanova Kovacheva, PhD

### **1. General presentation of the procedure**

The documentation submitted by the PhD candidate complies with the requirements of the Academic Staff Development Act in the Republic of Bulgaria and the Regulations for its implementation. The set of materials submitted in electronic format is also in accordance with the Regulations on the terms and conditions for awarding scientific degrees and holding academic positions at the Medical University – Pleven.

The submission includes a dissertation thesis, an abstract, and a total of 7 publications and scientific communications related to the dissertation work. The dissertation has been reviewed and approved for defense by the Department of Medical Genetics at the Medical University – Pleven at an extended departmental council meeting held on 10.03.2026.

### **2. Relevance of the topic and significance of the developed scientific problem**

Anthropogenic environmental pollution with mutagenic factors represents one of the major ecological problems facing humanity today. Its scale is continuously increasing, leading to a rise in the mutational burden and creating a high risk of genomic instability, which underlies the emergence and increasing frequency of various hereditary diseases, including monogenic

disorders (MD), which account for approximately 40% of rare diseases and are establishing themselves as a significant medical, social, and economic problem in modern healthcare.

In the dissertation, particular emphasis is placed on recessive conditions (RC)—autosomal recessive conditions (ARC) and X-linked recessive conditions (XRC). The presence of asymptomatic carriers and the universal carrier burden in the human population create a constant risk of having affected children, including among couples without a family history.

Based on numerous studies and analyses by the National Statistical Institute (NSI) from 1998 to the present, **Bulgaria is experiencing a severe demographic crisis**, characterized by record low birth rates, high mortality, and negative natural population growth. The country loses between 40,000 and 90,000 people annually, with a record of over 148,000 deaths in 2021. This means that every week a large village disappears, and every year a large city. If the necessary measures and actions are not implemented, Bulgaria's population may fall below 5 million by 2050, with 70% of the country's territory turning into a "demographic desert."

**I consider the topic of the dissertation to be highly relevant and of significant scientific and practical importance.** With its stated aim: "To determine the frequency and carrier profile of pathogenic variants in genes associated with recessive monogenic conditions in a group of individuals from the Bulgarian population, to analyze the resulting reproductive risks, and to develop an approach for genetic counseling in the context of carrier screening results", the study will substantially contribute to **addressing the demographic decline and the continuously increasing mutational burden in the Bulgarian population.** The comprehensive approach developed in the dissertation for genetic counseling (GC) in the context of expanded carrier screening (ECS), based on the results of the screening and findings related to the reproductive risk of the couple, as well as the possibilities for applying methods such as preimplantation genetic testing for monogenic diseases (PGT-M) and prenatal diagnosis (PND), will provide an opportunity for couples with a hereditary burden of autosomal recessive (ARC) and X-linked recessive conditions (XRC) to have healthy offspring.

### **3. Scope, structure, and general characteristics of the dissertation**

The dissertation is properly structured, logically consistent, and comprises 177 standard pages, including 64 tables, 14 figures, and 5 appendices. The bibliography includes 197 references, of which 195 are in Latin script and 2 in Cyrillic, with a predominance of publications from the last 10 years.

### **4. Literature Review**

The literature review is comprehensive, well-structured, sufficiently informative, and analytical, addressing key issues related to the research topic: the medical and social significance of rare diseases; the genetic characteristics and importance of recessive monogenic conditions for reproductive risk; genetic screening and screening programs, with particular emphasis on expanded carrier screening (ECS), including a detailed discussion of its principles and advantages; as well as the need for genetic counseling in the prevention of congenital and hereditary diseases and the associated workforce challenges.

The PhD candidate demonstrates in-depth knowledge of the dissertation topic by critically analyzing current international publications and comparing different scientific perspectives.

She shows very good theoretical preparation and an ability to navigate contemporary trends and unresolved issues in the field under study, which justifies the choice of the dissertation topic.

## **5. Aim, objectives, materials, and methods**

*The aim* of the dissertation is appropriately and clearly formulated, as are the six objectives derived from it, which are related to the sequential implementation of the main stages of the dissertation.

*The study material* consists of 150 reproductive couples (300 individuals) from the Bulgarian population, all of whom meet predefined inclusion criteria: reproductive age, planned or imminent reproduction, clinically healthy individuals, with no personal or family history of monogenic diseases, and no consanguinity between partners.

*The methods* used in the study design (medical interview, genealogical method, molecular genetic method including DNA isolation and next-generation sequencing—NGS with a clinical exome panel, and genetic counseling) are appropriate, up-to-date, and applied with methodological rigor. Suitable contemporary methods for statistical analysis of the experimental data have also been selected.

## **6. Main results, discussion, conclusions, and scientific contributions**

*Results* – The presentation of the results is well-structured and logically aligned with the sequence of experimental stages in the study design. The research findings are systematically presented in figures and tables, facilitating the comprehension of the large volume of data obtained. The results are critically interpreted and compared with current international scientific literature.

*The discussion* is based on both available literature data and the results of the author's own study. In this section, the PhD candidate demonstrates high competence in the studied issues and the ability for independent and in-depth analysis of scientific evidence.

*The conclusions* are presented in 10 points, directly related to the stated aims and objectives, and reflect the candidate's ability to analyze, summarize, and synthesize the results of the research. Among these, particular attention should be given to the conclusion regarding the key role of expanded carrier screening (ECS) as a tool that contributes to reducing adverse reproductive outcomes by identifying high-risk cases and supporting couples' autonomy through informed reproductive planning. Another important highlight is the conclusion that exome sequencing (clinical exome), with simultaneous testing of both partners, is established as the most optimal strategy for carrier screening (CS), given the pronounced genetic heterogeneity of the Bulgarian population.

*I accept the contributions of the dissertation as having both scientific and original character, as well as scientific-applied significance.* My reasons for this are that, for the first time in Bulgaria, a comprehensive study has been conducted on prospectively performed carrier CS among couples from the Bulgarian population, using NGS technology, which provides a highly sensitive assessment of carrier status for pathogenic variants (PVs) in genes associated with RCs.

Based on this study, new data are presented regarding carrier frequency, the profile of affected genes, and the spectrum of pathogenic variants in the studied cohort from the Bulgarian population, which will complement the currently limited data available for Bulgaria. In

addition, a large number of novel variants have been identified that have not yet been reported and will enrich both national and global databases.

#### **7. Evaluation of the publications and the PhD candidate's personal contribution**

In connection with the dissertation, the PhD candidate presents a total of 3 full-text scientific publications, all published in international peer-reviewed and indexed journals, and in one of them she is the first author, thus meeting the requirements of the Medical University – Pleven for awarding the educational and scientific degree “Doctor (PhD)”. In addition, 3 scientific presentations delivered at international and national forums are provided.

#### **8. Abstract**

The abstract is prepared and structured in accordance with the main requirements for content and format and accurately reflects the essence of the dissertation. It is illustrated with highly informative tables, figures, and diagrams.

#### **CONCLUSION**

Considering the scientific significance and relevance of the dissertation topic, the applied comprehensive experimental approach using modern methods, the achieved original results, the competently formulated conclusions, and the scientific and practical-methodological contributions, I believe that the dissertation has been successfully developed and meets the requirements of the Academic Staff Development Act in the Republic of Bulgaria and the Regulations for the Development of Academic Staff at the Medical University – Pleven.

The author of the dissertation, Dr. Slavena Enkova Nikolova, demonstrates excellent theoretical preparation, in-depth knowledge in the field of medical genetics, and the ability for independent scientific interpretation.

In view of the above, I give my positive evaluation of the dissertation and propose to the esteemed scientific jury to award the educational and scientific degree “Doctor (PhD)”, Field of Higher Education: 7. Healthcare and Sports, Professional Field: 7.1. Medicine, Doctoral Program: “Medical Genetics”, to Dr. Slavena Enkova Nikolova.

**На основание чл.59 от ЗЗЛД**

**09/04/2026  
Stara Zagora**

**Prepared by: .....  
/Assoc. Prof. Dr. Borislav Popov, PhD/**