

## СТАНОВИЩЕ

от

доц. д-р Емил Славов Славов, дм

заместник ректор проектна дейност,

Тракийски Университет, гр. Стара Загора



Относно: Дисертационен труд на д-р Иван Тодоров Тодоров, докторант в катедра „Акушерство и гинекология“, Медицински Факултет, Тракийски Университет, Стара Загора, за придобиване на научна степен „доктор“ по научна специалност „акушерство и гинекология“, професионално направление 7.1. Медицина, област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт.

На основание на чл. 30, ал. 3 от Правилника за прилагане на ЗРАСРБ (ДВ, бр. 38/21.02.2010г., изм. и доп. ДВ бр. 101/28.12.2010г.) и във връзка със заповед № 1322/08.06.2021г. на Ректора на Тракийски Университет, Стара Загора съм избран за член на научно жури със задача да изготвя становище на дисертационен труд на тема: „Изход на бременността при ниски серумни стойности на свързания с бременността плазмен протеин – А“, с научен ръководител Доц. д-р Валентина Мазнейкова, дм и научен консултант доц. д-р Мария Ангелова.

Становището е изготвено на основание изискванията на Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за приложението му в Тракийски Университет, Стара Загора.

Кратки биографични данни:

Д-р Иван Тодоров Тодоров е роден в гр. Пловдив. Завършил висшето си медицинско образование в Мед. Университет "И.П.Павлов", гр. Пловдив 1980 год. С придобита специалност по акушерство и гинекология от 01.06.1985 год. в МА гр. София. От 1981 год. работи като лекар ординатор в МБАЛ "Проф. Ст.Киркович", Стара Загора. От 1989 до 2014 работи като асистент в Клиниката по акушерство и гинекология, ВМИ, гр. Стара Загора. В момента е асистент при МФ - ТрУ, Стара Загора. Д-р Тодоров е с професионални интереси към феталната и пренатална медицина, бременност с висок майчин риск, както и в ултразвуковата диагностика в акушерството и гинекологията. Член е на FMF, ISUOG, Българското научно дружество по Акушерство и гинекология и Българската асоциация по ултразвук в акушерството и гинекологията.

Актуалност на темата.

В представения ми за изготвяне на становище научен труд се разглежда ролята на серумните нива на известния и широко използван в медицинската практика свързан с бременността плазмен протеин А(РАРР-А) като допълнителен диагностичен маркер за някои усложнения по време на бременността. Съществуващите противоречиви данни за връзка между ниските нива на РАРР-А и свободния  $\beta$ -СНГ с неблагоприятно протичане на бременността и перинаталните резултати са предпоставка за провеждане на допълнителни проучвания в тази посока. Липсата на установени стандарти за серумното ниво на свързаният с бременността РАРР-А е допълнително основание за избора на тематиката на научното изследване. Като се отчита факта, че към настоящия момент не е осъществено системно наблюдение върху влиянието на РАРР-А във връзка с развитието на патологични състояния на бременността и раждането (включително спонтанен аборт, прееклампсия, индуцирана от бременността хипертония, втрематочна смърт на плода, спонтанно преждевременно раждане, ниско тегло на новороденото при раждане), проследяването на промените в серумните нива

на PAPPA-A при рискови бременности предполага получаване на ценна информация за прилагането на изследвания серумен протеин като потенциален допълнителен биомаркер за оценка на рискова бременност. Предвид всичко това дисертационният труд на д-р Тодоров засяга един особено актуален за съвременното общество въпрос свързан с мониторинга на риска от усложнения на бременността.

Оценка на научния труд.

Дисертацията е правилно структурирана и съдържа всичките основни части, както следва:

Въведение

Литературен обзор:

На 22 страници задълбочено и изчерпателно е охарактеризиран PAPPA-A, представен е неговият механизъм на действие и ролята му за протичането на бременността. Обсъдено е и значението на ниското ниво на PAPPA-A в майчиният серум и пряката му зависимост с ниските нива на IGF, което може да доведе до нарушение в развитието на трофобласта и от там да рефлектира върху феталното развитие с различни нежелани усложнения на бременността като интраутеринна ретардация на плода и олигохидрамнион. Докторантът разглежда и ролята на ниските серумни нива на PAPPA-A като предиктор за генетични аномалии. Подробно е анализирано значението биохимичния скрининг за анеуплоидии с оглед идентифициране на жените с повишен риск от засягане на плода с най-често срещаните генетични синдроми - на Даун, Патау и на Едуардс. Обсъжда се и значението на PAPPA-A като значим биохимичен маркер в този диагностичен процес.

Като анализира задълбочено и многостранно предишните проучвания докторантът обсъжда наличието на възможна връзка между ниските нива на PAPPA-A и свободния  $\beta$ -hCG и неблагоприятно протичане на бременността и перинаталните резултати. Освен това той установява, че до момента в България няма стандарти за серумното ниво на свързвания с бременността PAPPA-A, а системно наблюдение върху влиянието на тази протеаза във връзка с развитието на патологични състояния на бременността и раждането не е осъществявано към момента.

Цел и задачи (1 стр.). Правилно са изведени 6 основни задачи, позволяващи реализиране целта на научното проучване.

Материали и методи (7 стр.). В проучването са включени включва 698 пациенти, всички проследени проспективно. Съобразно серумното ниво на PAPPA-A пациентите са разделени на две групи: такива с понижени и такива с нормални нива на изследвания протеин. Използвани са пет клинично-диагностични метода, два лабораторни метода, един анкетен метод и седем статистически метода. От изложението в този раздел прави впечатление прецизността и точността на избора на използваните методи, предвид цялостното изпълнение на поставените задачи.

Резултати (23 стр.). На 7 фигури, 21 таблици и 1 приложение стегнато и последователно са представени резултатите от проследяването ефекта на ниските нива на PAPPA-A върху протичането на бременността и свързаните с нея усложнения. Докторантът установява, че в таргетната група с ниво на PAPPA-A  $< 0.5$  MoM усложненията по време на бременността са 5 пъти по-чести в сравнение с тези в контролната група - с ниво на PAPPA-A  $\geq 0.5$  MoM. Същевременно процентът на родени здрави доносни деца в таргетната група (55,77%) е значимо по-нисък в сравнение с контролната група (92,67%).

Като прави подробен анализ на получените резултати авторът установява, че процента на хипертоничните усложнения на бременността са значително по-високи в таргетната група (22,12%) в сравнение с контролната (2,63%). В същата посока са и резултатите от

бременностите протекли с преждевременно раждане – съответно 11,54% и 3,19%, както и от другите изследвани усложнения на бременността: бременни, родили дете с ниско за гестационната си възраст тегло; бременни със спонтанен аборт след 11 гестационна седмица; бременни с полихидрамнион след 20 г.с.

Обсъждане (17 стр.). Като интерпретира стегнато и задълбочено съществуващите литературни данни и анализира получените собствени резултати докторантът счита, че нивото на свързаният с бременността плазмен протеин-А под 0.525 МоМ през първия триместър на бременността е показателно за лоша първична плацентация, водещо до сериозни усложнения като ограничение на ембрионалния растеж, преждевременно раждане, раждане на деца с ниско тегло и хипертонични заболявания през трети триместър. Това му дава основание категорично да предложи гранична стойност на PAPP-A от 0,525 МоМ като маркер за риск от усложнения на бременността като хипертонични заболявания, преждевременно раждане или раждане на деца с ниско тегло. За разлика от други автори той установява, че при стойност на PAPP-A под 0.525 МоМ случаите с хипертонични заболявания, преждевременно раждане или раждане на деца с ниско тегло ще са 9 пъти повече. В същото време не се установява връзка между ниско ниво PAPP-A и усложненията като полихидрамнион и мъртав плод.

Като се основава на собствените резултати авторът счита, че използването на стойностите на PAPP-A в ранните гестационни срокове, по време на биохимичния скрининг (11 – 13 г.с. + 6 дни) би дало възможност за допълнителен подбор на жените с рискова бременност, при които полагането на по-задълбочено наблюдение, провеждане на профилактика и по-ранно лечение могат да допринесат за намаляване на майчината и детска смъртност.

Изводи. Формирани са 6 извода, които точно отговарят на поставените задачи.

Приноси. Разработката е довела до формулирането на осем приноса, четири от които с оригинален характер, три с потвърдителен характер и един с практическо-приложен характер.

Библиография (24 стр.). Включени са 187 литературни източника, от които 168 на латиница и 19 на кирилица. 53% от включените в литературната справка източници са от последните 10 години .

Публикации: 3 статии в пълен текст и 1 участие в научни форуми.

Приложения – 1

Приноси на научния труд

Прави се опит за използване на информативната стойност на резултатите от PAPP-A, рутинно използван като част от биохимичният скрининг за анеуплоидии, извършван в първия триместър на бременността, като потенциално нов биомаркер за оценка на рискова бременност. Допълнителната полза от изследването му е прогнозирането на вероятността за развитие на хипертонични заболявания на бременността, преждевременно раждане и раждане на деца малки за гестационната си възраст. Предложените за пръв път в практиката гранични стойности на PAPP-A за оценка на рискова бременност са основание за въвеждане в практиката на нов, бърз и лесен за прилагане тест за ранна оценка на потенциални рискове свързани с бременността. Освен това докторантът предлага разработен от него анамнестичен протокол за оценка на рисковите фактори водещи до развитие на хипертонични заболявания на бременността, преждевременно раждане и раждане на деца малки за гестационната си възраст.

Критични бележки и препоръки във връзка с дисертационния труд

Публикуването на получените резултати в списания с импакт фактор би повишило качеството на научната продукция на докторанта.

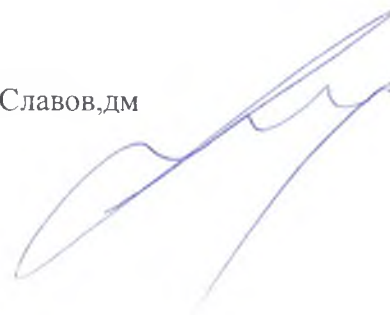
Автореферат: Авторефератът приложен към дисертацията адекватно представя всички части на дисертационния труд.

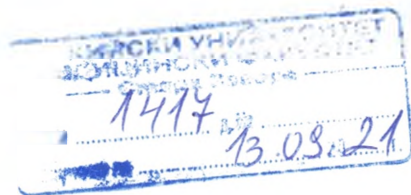
Заклучение:

Дисертационният труд на д-р Иван Тодоров Тодоров е актуален и не само третира важен медицински проблем, какъвто е ранната диагностика на потенциалните рискови фактори на бременността, но прави опит да предложи нов и рационален подход при решаването на този проблем. В разработката се вижда личното участие на докторанта и придобитите умения за провеждане на научен експеримент. Свободното интерпретиране с използваната литература и умелото формулиране на научните изводи и приноси ми дава основание да преценя, че докторанта е усвоил нужните теоретико-практически умения за получаване на образователната и научна степен доктор. За това изразявам своето положително становище и препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да гласуват за присъждането на образователната и научна степен „доктор по акушерство и гинекология“ на д-р Иван Тодоров Тодоров.

09.09.2021г.

Доц. д-р Емил Славов, дм





Translation from the Bulgarian

## STANDPOINT

By Assoc. Prof. Emil Slavov Slavov, MD, PhD

Vice Rector for Project Activities

Trakia University, Stara Zagora

Re: Dissertation work of Dr. Ivan Todorov Todorov, PhD student at the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora for the purposes of acquiring the scientific degree of Doctor in the scientific specialty of Obstetrics and Gynecology, professional field 7.1. Medicine; area of higher education 7. Healthcare and sport.

On the basis of article 30, paragraph 3 from the Statute for the application of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria (State Gazette №38/21.02.2010, amended in State Gazette №101/28.12.2010) and in relation to Order №1322/08.06.2021 by the Rector of Trakia University, Stara Zagora, I was elected a member of the Scientific Jury and prepared a standpoint on the dissertation work on the topic: *Birth outcome at low serum levels of the pregnancy-related plasmic protein-A* with advisor Assoc. Prof. Valentina Mazneykova, MD, PhD and consultant Assoc. Prof. Mariya Angelova, PhD.

The standpoint was composed with respect to the requirements in the Statute for the application of the LDASRB and the Statute for its application in Trakia University, Stara Zagora.

### **Brief background**

Dr. Ivan Todorov Todorov was born in the town of Plovdiv. He graduated the Medical University "I. P. Pavlov" – Plovdiv in 1980, and on 01.06.1985 acquired a specialty in Obstetrics and Gynecology at the Medical Academy in Sofia. In 1981 he started working as an intern at the Multi-profile Hospital for Active Treatment "Prof. Stoyan Kirkovich" Stara Zagora. From 1989 to 2014 he worked as an assistant at the Clinic of Obstetrics and Gynecology, Higher Medical Institute – Stara Zagora. Currently, he is an assistant at the Medical Faculty – Trakia University, Stara Zagora. Dr. Todorov has professional interests in fetal and prenatal medicine, high maternal risk pregnancy, as well as ultrasound diagnostics in obstetrics and gynecology. He is a member of FMF, ISUOG, the Bulgarian Scientific Association of Obstetrics and Gynecology and the Bulgarian Association of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.

### **Relevance of the topic**

This scientific work presented for evaluation reviews the role of the serum levels of the popular and widely used in medical practice pregnancy-related plasmic protein-A (PAPP-A) as an additional diagnostic marker for certain complication during pregnancy. The existing controversial data for a relationship between the lower levels of PAPP-A and the free  $\beta$ -HCG with unfavorable pregnancy and perinatal results are prerequisites for conducting additional studies in this direction. The lack of established standards for the serum level of the pregnancy-related PAPP-A is an additional reason to select the topic of this study. Considering the fact that a systematic observation on the impact of PAPP-A has not been done so far on the development

of pathological states of pregnancy and birth (including miscarriage, preeclampsia, pregnancy-induced hypertension, intrauterine fetal death, spontaneous preterm birth, small for gestational age newborns), the tracing of the changes in the serum levels of PAPP-A during risk pregnancies presupposes the collection of valuable data for the application of the studied serum protein as a potential complementary biomarker for evaluating risk pregnancies. With respect to the above, the dissertation work of Dr. Todorov addresses an especially relevant issue for contemporary society related to monitoring the risk of complications during pregnancy.

### **Evaluation of the scientific work**

The dissertation is correctly structured and contains all main parts, as follows:

#### ***Introduction. Literary review:***

The 22 pages contain a thorough and exhaustive characterization of PAPP-A, a presentation of its action mechanism and its role for the development of pregnancy. The importance of the low level of PAPP-A in the maternal serum has been addressed together with its direct dependence on the low levels of IGF, leading to disorders in trophoblast development, and further impact on fetal development with different unwanted complications of pregnancy as intrauterine fetal retardation and oligohydramnios. The PhD candidate also views the role of low serum levels of PAPP-A as a precursor for genetic abnormalities. The importance of biochemical screening for aneuploidies has been analyzed in detail in order to identify women with higher risk of affecting the fetus with the most common genetic syndromes – Down, Patau, Edwards. The importance of PAPP-A has been investigated as a significant biochemical marker in this diagnostic process.

In his rigorous and versatile analysis of previous studies the PhD candidate discusses the presence of a possible relationship between the low levels of PAPP-A and the free  $\beta$ -HCG and the unfavorable development of pregnancy and perinatal results. Moreover, he established that at present in Bulgaria there are no standards for the serum level of the pregnancy-related PAPP-A, neither has a systematic observation been done on the impact of this protease in relation to the development of pathological states of pregnancy and birth.

***Aims and tasks*** (1 page) Six main tasks that allow the realization of the aim of the present study have been formulated.

***Materials and methods*** (7 pages). The study includes 698 patients, all of whom monitored prospectively. The patients were divided into two groups according to their serum PAPP-A level: those with lower and those with normal levels of the studied protein. The candidate used five clinical diagnostic methods, two laboratory methods, one survey and seven statistical methods. The exposition in this section impresses with its precision and accuracy of choice of the methods used, in view of the performance of the set tasks.

***Results*** (23 pages). With 7 figures, 21 tables and 1 appendix the author has presented his results concisely and consecutively from the monitoring of the effect of low PAPP-A levels on the development of pregnancy and related complications. The candidate has established that in the target group with a level of PAPP-A  $< 0.5$  MoM the complications during pregnancy are five times more frequent compared to the control group – with a level of PAPP-A  $\geq 0.5$  MoM.

Concurrently, the percentage of healthy full-term newborns in the target group (55.77%) is significantly lower than the control group (92.67%).

By applying a detailed analysis of the obtained results, the author has established that the percentages of the hypertensive complications during pregnancy are significantly higher in the target group (22.12%) compared to the control (2.63%). Similar are the results from the premature birth pregnancies – respectively 11.54% and 3.19%, as well as the other studied complications during pregnancy: pregnant women with SGA newborns; pregnant women with miscarriage after the 11<sup>th</sup> gestational week; pregnant women with polyhydramnios after the 20<sup>th</sup> gestation week.

**Discussion** (17 pages). By interpreting the existing literature concisely and thoroughly and analyzing the obtained own results, the PhD candidate thinks that the level of the pregnancy-related plasmic protein –A under 0.525 MoM during the first trimester of pregnancy is indicative of bad primary placentation leading to serious complications such as restricting fetal growth, pre-term birth, delivering low weight babies and hypertensive disorders during the third trimester. This allows him to persuasively suggest a border value of PAPP-A at 0.525 MoM as a marker for risk of complications during pregnancy as hypertensive diseases, pre-term birth, or delivering SGA children. In contrast to other authors, he found that at PAPP-A<0.525 MoM the cases with hypertensive disorders, pre-term birth or SGA newborns will be 9 time more frequent. At the same time, he has not found a relation between the low level of PAPP-A and complications such as polyhydramnios and dead fetus.

On the basis of his own results, the author claims that the use of PAPP-A values in the early gestation terms during biochemical screening (11-13 g.w. + 6 days) would allow an additional selection of women with risky pregnancy who may benefit from closer monitoring, prophylaxis and earlier treatment in order to reduce maternal and child mortality.

**Conclusions.** Six conclusions have been inferred that precisely meet the set tasks.

**Contributions.** The work has led to the formulation of eight contributions, four of which have an original character, three are confirmative and one has a practical and applied value.

**References** (24 pages). 187 literary sources are included, of which 168 in Latin characters and 19 in Cyrillic characters. 53% of the sources included in the references have been published in the last 10 years.

**Publications:** 2 full-text articles and 1 participation in a scientific forum.

**Appendices:** 1

### **Contributions of the scientific work**

An attempt has been made to use the informative value of the results of PAPP-A, routinely used as part of the biochemical screening for aneuploidies, performed in the first trimester of pregnancy as a potentially new biomarker to evaluate risky pregnancy. An additional use of this research is the prognosis of the probability for developing hypertensive disorders during pregnancy, pre-term birth and SGA newborns. The border values of PAPP-A proposed for the

first time in practice to evaluate risky pregnancy are sufficient grounds to introduce into practice a new, fast and easy to apply test for early assessment of potential risks related to pregnancy. Furthermore, the candidate suggests his own anamnestic protocol to evaluate the risk factors leading to the development of hypertensive disorders during pregnancy, pre-term birth and SGA newborns.

#### **Critical notes and recommendations related to the dissertation work**

1. The publication of the obtained results in journals with IF would improve the quality of the research production of the PhD candidate.

***Dissertation summary:*** The author's summary of his dissertation adequately presents all parts of the thesis.

#### **Conclusion**

The dissertation work of Dr. Ivan Todorov Todorov is relevant and not only addresses an important medical problem, such as the early diagnostics of potential risk factors of pregnancy, but also attempts to propose a new and rational approach to tackle this issue. The work shows the personal participation of the PhD candidate and the acquired skills for conducting a scientific experiment. The free interpretation of the used literature and the skillful formulation of the scientific conclusions and contributions allow me to establish that the PhD candidate has the necessary theoretical and practical skills for the conferral of the educational and scientific degree of Doctor. I therefore express my positive standpoint and urge the respectable members of the Scientific Jury to vote in favor of the conferral of the educational and scientific degree of Doctor of Obstetrics and Gynecology to Dr. Ivan Todorov Todorov.

09.09.2021

Assoc. Prof. Emil Slavov, MD