

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Емил Георгиев Ковачев д.м.н.
и.д. Декан Факултет „Медицина“
Катедра „Акушерство и гинекология“
Медицински университет – Варна

Относно:

дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ в професионално направление 7.1. „Медицина“, научна специалност „Педиатрия“

Автор: д-р Вилхелм Русланов Младенов

Тема:

„Яйчникова поликистоза в юношеска възраст – съвременни аспекти и насоки за диагностика“

Научен ръководител: проф. д-р Виолета Михова Йотова, д.м.н.

I. АКТУАЛНОСТ НА ПРОБЛЕМА

Синдромът на поликистозните яйчници (PCOS,СПЯ) е комплексно ендокринно-метаболично състояние, което има съществено отражение върху менструалната функция, овариалната функция и репродуктивния потенциал на жената.

Диагностиката на PCOS в тинейджърска възраст обаче представлява особено предизвикателство. Менструалните нарушения, акнето, промените в телесното тегло и релативната хиперандрогенемия в известна степен могат да бъдат част от нормалното пубертетно развитие. Поради това прилагането на диагностичните критерии, използвани при възрастни жени, не винаги може да бъде директно пренесено към юношеската популация.

От гинекологична гледна точка ранното и правилно идентифициране на пациентките с висок риск е от особена важност. Това позволява своевременно проследяване на менструалната и овариалната функция, оценка на метаболитния риск и предприемане на подходящи мерки за превенция на бъдещи репродуктивни и метаболически усложнения. В този контекст търсенето на обективни, възпроизводими и достатъчно специфични биомаркери, които да подпомогнат диагнозата, е напълно оправдано. Особен интерес представлява насочването на настоящата дисертация към АМН, FAI, андростендион и избрани микро-РНК като потенциални диагностични инструменти.

По този начин дисертационният труд излиза извън рамките на традиционния клиничен подход и търси възможности за неговото надграждане с лабораторни и молекулярни маркери.

II. СТРУКТУРА И ОБЕМ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Дисертационният труд е с обем 173 страници, включва 25 таблици и 16 фигури, а използваната литература съдържа 180 литературни източника, преобладаващата част от които са на латиница. Разработката е структурирана в логична последователност, включваща въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, обсъждане, изводи, научни приноси, заключение и публикации, свързани с дисертационния труд.

III. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Литературният обзор е подробен и демонстрира добра подготовка на докторанта по разглежданата проблематика. Разгледани са основните аспекти на СПЯ – етиология и патогенеза, клинични прояви, хормонални нарушения, метаболитни отклонения и диагностични критерии.

Изключително важно е разглеждането на проблема за хиперандрогенизма и менструалните нарушения в юношеска възраст, тъй като именно те най-често насочват клинициста към диагнозата СПЯ.

Съществено място е отделено на АМН, FAI и новите молекулярни маркери. Това придава на литературния обзор съвременен характер и създава добра теоретична основа за собственото проучване.

IV. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана и е насочена към подобряване и обогатяване на диагностичния набор при пациентки в юношеска възраст със СПЯ.

Поставените пет задачи са логично свързани с целта и обхващат клиничната, хормоналната, метаболитната и молекулярната характеристика на изследваната популация. Особено подходящо намирам включването на задача, свързана с изследване на избрани miRNA. Тя придава оригиналност на дисертационната разработка и я поставя в контекста на съвременните тенденции в търсенето на нови биомаркери.

V. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването е тип „случай–контрол“ и включва общо 59 момичета на възраст между 12,9 и 17,9 години:

- 36 пациентки със СПЯ;
- 15 здрави контроли;
- 8 пациентки с идиопатичен хиперандрогенизъм.

От гледна точка на АГ е актуално и включването на групата с идиопатичен хиперандрогенизъм. Тази група позволява да бъде поставен един от най-важните практически въпроси – дали даден изследван маркер е характерен за СПЯ или по-скоро отразява наличието на хиперандрогенизъм независимо от неговата етиология.

Използван е комплекс от методи – клинични, антропометрични, хормонални, биохимични, ехографски и молекулярно-биологични. Извършена е оценка на менструалната функция, клиничния хиперандрогенизъм чрез модифициран Ferriman-

Gallwey Score, пубертетното развитие по Tanner, артериалното налягане, въглехидратния и липидния метаболизъм. Изследвани са половите хормони, SHBG, АМН и FAI, както и избрани miRNA чрез qPCR. Статистическата методология е подходящо подбрана, като особено значение има използването на ROC анализ за оценка на диагностичната стойност на изследваните показатели.

VI. РЕЗУЛТАТИ И ТЯХНАТА КЛИНИЧНА ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Получените резултати са представени последователно и са подложени на подходящ статистически анализ.

1. Менструална функция и клиничен хиперандрогенизъм

Един от най-важните резултати е установяването на олигоменорея като основна клинична характеристика на пациентките със СПЯ. Това потвърждава необходимостта нарушенията в менструалния цикъл при юношите да бъдат внимателно оценявани, особено когато са съчетани с клинични или лабораторни белези на хиперандрогенизъм. Хирзутизмът е водещата клинична проява на хиперандрогенизъм в изследваната група, като се установява и значимо по-висок Ferriman-Gallwey Score. Интерес представлява установената връзка между степента на хирзутизъм и показателите за инсулинова резистентност. Този резултат има практическа стойност, тъй като показва, че клиничната оценка на хиперандрогенизма не трябва да бъде разглеждана изолирано от метаболитния статус.

2. Наднормено тегло и метаболитен риск

Приблизително две трети от пациентките със СПЯ са с наднормено тегло или затлъстяване. От особено значение е високата честота на инсулинова резистентност и хиперинсулинемия. Установените нарушения в липидния профил, както и повишеното артериално налягане при значителна част от пациентките, потвърждават мултисистемния характер на СПЯ.

Тези резултати имат съществено значение и за акушер-гинекологичната практика. Пациентката с СПЯ не трябва да бъде разглеждана единствено през призмата на нарушения менструален цикъл или хиперандрогенизма. Още в юношеска възраст е необходимо да бъде оценен и нейният кардиометаболитен риск.

ОЦЕНКА НА АМН, АНДРОСТЕНДИОН И FAI

Това е една от най-съществените части на дисертационния труд. Получените резултати показват потенциална диагностична стойност на няколко хормонални показателя.

При ROC анализа са определени следните cut-off стойности:

тестостерон – 1,13 nmol/l;
андростендион – 11,6 nmol/l;
АМН – 23,6 pmol/l;
FAI – 6,2.

Особено впечатляваща е 100% специфичност на андростендиона при определената cut-off стойност, макар и при чувствителност 69%.

АМН показва добра чувствителност – 86%, при специфичност 65%.

FAI показва чувствителност 72% и специфичност 90%.

От гинекологична гледна точка именно комбинацията от тези показатели е особено интересна. Вместо да се разчита на един изолиран маркер, резултатите подкрепят концепцията за мултипараметричен диагностичен подход, при който клиничните характеристики се допълват от хормонални и биохимични показатели. Това е и един от основните научно-приложни резултати на дисертацията.

МИКРО РНК КАТО НОВИ ДИАГНОСТИЧНИ БИОМАРКЕРИ

Най-оригиналната част на дисертационния труд е изследването на циркулиращи микроРНК. Авторът изследва шест miRNA и установява диагностично значими характеристики на miR-320-5p, miR-103a-5p, miR-15a-5p и miR-194-5p. Особено впечатляващи са резултатите за miR-320-5p и miR-103a-5p, които демонстрират 100% специфичност и 76% чувствителност при разграничаване на пациентките със СПЯ от здравите контроли. miR-15a-5p показва 91% специфичност и 76% чувствителност.

От особена практическа важност е и изследването на способността на тези маркери да разграничават СПЯ от други хиперандрогенни състояния. Именно това е клинично значимият въпрос, защото в реалната гинекологична практика диагностичният проблем невинаги е разграничаването между „болна“ и „здрава“ пациентка, а между СПЯ и други причини за хиперандрогенизъм. В този смисъл изследването на miRNA представлява сериозен научен принос на дисертационния труд.

Същевременно считам за правилен предпазливия подход на автора при интерпретацията на тези резултати. Получените данни са обещаващи, но все още не дават основание тези молекули да бъдат определяни като утвърдени диагностични критерии.

VII. ОБСЪЖДАНЕ

Обсъждането е добре структурирано и резултатите са сравнени с данните от съвременната литература. Авторът демонстрира способност да интерпретира критично получените резултати. Положително оценявам факта, че са обсъдени ограниченията на използваните диагностични показатели и методи, както и необходимостта от потвърждаване на получените резултати в по-големи популации.

От гледна точка на специалиста по акушерство и гинекология бих подчертал, че резултатите следва да бъдат разглеждани преди всичко като стъпка към оптимизиране на ранната диагностика, а не като предложение за незабавна промяна на утвърдените диагностични критерии. Това разграничение е важно и според мен е правилно отразено в дисертационния труд.

VIII. НАУЧНИ ПРИНОСИ

Приемам посочените от докторанта приноси като реални и произтичащи от проведеното изследване.

От тях бих откroил следните като особено съществени:

Научни приноси

1. Получени са нови данни за клиничния, хормоналния и метаболитния профил на пациентки със СПЯ в юношеска възраст.

2. Определени са потенциални диагностични cut-off стойности за АМН, FАI и андростендион.
3. За първи път в България е изследвана експресията на избрани циркулиращи miRNA при девойки със СПЯ и контролни групи.
4. Установена е потенциалната диагностична стойност на miR-320-5p, miR-103a-5p, miR-15a-5p и miR-194-5p.

Научно-приложни приноси

5. Получените резултати подкрепят възможността АМН, FАI и андростендионът да бъдат използвани като допълващи показатели в диагностичния процес.
6. Установени са значими метаболитни и сърдечно-съдови отклонения още в юношеска възраст, което аргументира необходимостта от комплексно проследяване на пациентките.
7. Създадена е основа за бъдещо валидиране на нови молекулярни биомаркери при СПЯ.

IX. ПУБЛИКАЦИОННА АКТИВНОСТ

Резултатите от дисертационния труд са представени в научни публикации и на научни форуми. Сред тях са публикации, посветени на диагностичните критерии при СПЯ в юношеска възраст, хиперандрогенизма и потенциалните диагностични възможности на микроРНК.

Особено значима е публикацията:

Mladenov V., Radanova M., Galcheva S., Iotova V. Selected microRNAs as Potential Diagnostic Biomarkers in Polycystic Ovary Syndrome in Adolescent Girls. Applied Sciences. 2025;15:2772.

Налице е и публикация в Scripta Scientifica Medica, както и представяне на резултатите на годишната среща на European Society for Paediatric Endocrinology в Liverpool през 2024 г. Публикационната активност показва, че резултатите от дисертационния труд са достигнали до научната общност и са били представени и на международно ниво.

X. КРАТКИ БИОГРАФИЧНИ ДАННИ

Д-р Вилхелм Русланов Младенов е роден на 06 февруари 1970 г. във Варна. Завършва Първа английска езикова гимназия – Варна и висше медицинско образование в Медицински университет – Варна през 1995 г. Придобива специалност „Педиатрия“ през 2002 г., а през 2007 г. – специалност „Детска ендокринология и болести на обмяната“.

Професионалният му път включва работа като експерт в РЗОК – Варна и като педиатър в МБАЛ „Св. Анна“ – Варна. От 2009 г. е лекар в Първа детска клиника на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, където работи като педиатър-ендокринолог. От 2017 г. заема академична длъжност „асистент“ в Катедра „Педиатрия“ на Медицински университет – Варна.

Професионалната му квалификация е допълнена с редица специализирани обучения в областта на детската ендокринология и редките заболявания. Преминал е обучения и специализации в рамките на ESPE и ISPAD, включително специализация в

Гент, Белгия, в областта на нарушенията на половото развитие (DSD). Притежава професионални сертификати и практически умения в областта на ехографията на ендокринната система, DXA изследването на костна и мастна тъкан, лечението с инсулинови помпи и използването на системи за непрекъснат мониторинг на глюкозата (CGM).

Д-р Младенов има активна научноизследователска дейност, насочена към проблемите на педиатрията и детската ендокринология. Автор и съавтор е на над 30 научни публикации в български и международни научни списания, с над 200 цитирания. Значима част от научните му интереси и публикационна активност са свързани с редките заболявания. Има участия като поканен лектор в научни форуми с национално и международно участие.

Членува в редица национални и международни професионални организации, сред които Българското ендокринологично дружество, European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), Българското национално сдружение по детска ендокринология, Българското дружество по генетика и геномика на човека и Българския лекарски съюз.

XI. ОБЩА ОЦЕНКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Дисертационният труд на д-р Вилхелм Русланов Младенов представлява завършено научно изследване с ясно изразена актуалност, оригиналност и практическа значимост. Като специалист по акушерство и гинекология бих определил като особено силна страна на дисертацията нейния интердисциплинарен характер.

СПЯ в юношеска възраст е разгледан не само като ендокринно нарушение, а като състояние, което още в ранните години на репродуктивния живот може да бъде свързано с нарушения в менструалната функция, хиперандрогенизъм, метаболитни промени и повишен кардиометаболитен риск.

Особено високо оценявам стремежа на докторанта да търси обективни диагностични маркери, които могат да допълнят клиничната оценка. Получените резултати за АМН, FAI и андростендиона са клинично интересни, а изследването на miRNA представлява несъмнено най-оригиналната част на дисертационния труд.

Научната стойност на разработката се допълва от факта, че авторът не надценява получените резултати. Напротив – отчетени са ограниченията на изследването и е подчертано, че са необходими по-големи и мултицентрични проучвания. Този подход показва необходимата за един докторант научна зрялост и критично отношение към собствените резултати.

XII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на извършения анализ на представения дисертационен труд считам, че разработката на д-р Вилхелм Русланов Младенов на тема: „Яйчникова поликистоза в юношеска възраст – съвременни аспекти и насоки за диагностика“ представлява оригинално, актуално и научно обосновано изследване, което съдържа съществени научни и научно-приложни приноси.

Дисертационният труд демонстрира добра теоретична подготовка на докторанта, умения за планиране и провеждане на научно изследване, работа със съвременни лабораторни и молекулярно-биологични методи, адекватна статистическа обработка и способност за критична интерпретация на резултатите. Получените данни имат потенциално значение за усъвършенстване на диагностичния подход при СПЯ в

юношеска възраст, а изследването на циркулиращи miRNA открива перспективно направление за последващи научни разработки.

Считам, че дисертационният труд отговаря на изискванията за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“.

Въз основа на всичко изложено давам своята положителна оценка на дисертационния труд и убедено предлагам на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Вилхелм Русланов Младенов образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Педиатрия“, професионално направление 7.1. „Медицина“.

15.09.2026г.

РЕЦЕНЗЕНТ:

проф. д-р Емил Ковачев, д.м.н.

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679