

Становище

от проф. д-р Димитричка Дучева Близнакова, д.м.

МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна

Член на научно жури определено със заповед на Проф. д-р Димитър Райков- Ректор на МУ- Варна: Р- 109-282 от 30.07. 2026 год. и Протокол № 62/ 27.07. 2026 на Факултетен съвет и доклад с вх.№ 103-5069/27.07.2026 год.

Относно: Конкурс за придобиване научна степен „Доктор“ на д-р Вилхелм Русланов Младенов

Д-р Вилхелм Русланов Младенов е роден на 06.02.1970 год. в град Варна.

Образование:

- През 1989 год. завършва Първа английска езикова гимназия гр. Варна.
- През 1995 год. завършва Медицински университет „Параскев Стоянов“ Варна.

Квалификации:

- През 2002 год. придобива специалност Педиатрия.
- През 2007 год. придобива специалност Детска ендокринология и болести на обмяната.

Кариерно развитие

- От 2002-2003 РЗОК Варна (експерт);
- От 2003-2009 год. МБАЛ „ Св. Анна“ Варна, Детско отделение (педиатър)
- 2009 год. УМБАЛ „ Св. Марина“ Варна, Първа детска клиника (педиатър – ендокринолог).

Академично развитие:

- От 2017 год. Медицински университет Варна, асистент към Катедра Педиатрия.

Курсове и професионални умения:

- Сертификат за ехография на ендокринната система;
- DXA сканиране на кости и мастна тъкан;

- Сертификат за лечение с инсулинови помпи и CGM, GCP.

Поканен лектор:

- 2013 год. Национална конференция по Детска ендокринология с международно участие, Тимишоара, Румъния;
- The VIth ISRAD/VAPES Conference “ Diabetes and rare endocrine diseases” will take place on 20-22 April 2023, at Pomorie, near Varna.

Професионални организации:

- Българско ендокринологично дружество;
- Варненско дружество по детска ендокринология;
- Българско дружество по генетика и геномика на човека;
- ESPE;
- ISPAD;
- БЛС.

Научни публикации, съобщения и участия, свързани с дисертационния труд:

- Пълнотекстови научни публикации: 4;
- Международни участия: 1;
- Участия в България: 3.

Публикационна активност: Над 30 публикации в наши и международни списания с над 200 цитирания.

Езици за комуникация:

- Български;
- Английски.

Компютърни умения: MS Office

Темата на дисертационния труд на Д-р Вилхелм Русланов Младенов за присъждане на образователна и научна степен „ Доктор“ е:

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

Дисертантът разглежда съвременните аспекти на синдрома на поликистоза на яйчниците (СПЯ), който е сериозно предизвикателство за детската съвременна ендокринология. Независимо, че са минали 91 год. от първото му описание, той и до днес остава актуален, тъй като често началото му е в юношеска възраст. Започнал предимно като овариална дисфункция и хиперандрогенизъм в юношеството, много често се съпровожда със затлъстяване, инсулинова резистентност, нарушен глюкозен и липиден метаболизъм, както и повишен сърдечно- съдов риск. От изключително важно значение са и репродуктивните промени при синдрома като нарушен фертилитет, усложнения на бременността, преждевременни раждания и спонтанни аборти, както и повишен риск от развитие на някои карциноми. Не са за пренебрегване и психичните разстройства като: тревожност, депресия, емоционален стрес, хранителни разстройства.

Актуалността на избраната тема се определя от необходимостта да се обогатят диагностичните критерии в юношеска възраст с нови, високоспецифични биомаркери. По този начин прилагането на персонализирани, ранни интервенции ще доведе до осигуряване на ефективна превенция на късните усложнения, а това от своя страна ще подобри качеството на живот на пациентките.

Дисертационният труд съдържа общо 173 страници, онагледени с 25 таблици и 16 фигури. Използвани са 180 литературни източника, от тях 4 са на кирилица и 176 на латиница.

Целта на дисертационният труд е точна и ясно формулирана. Тя подчертава значението на подобряване на диагностичните критерии при пациентки със СПЯ в юношеска възраст.

За изпълнението на целта са поставени 5 задачи. Те обхващат не само оценка на клиничния и лабораторен профил на пациентки в юношеска възраст със СПЯ, но и изследване на някои нови диагностични биомаркери за СПЯ в юношеска възраст като антимюлеров хормон (АМН) и индекс на свободни андрогени (FAI), както и определяне на специфичните им и чувствителни при синдрома прагови стойности. Четвърта задача и пета задача са с основна цел да се определи честотата на метаболитните и СС нарушения (дислипидемия, нарушен гликемичен контрол, инсулинова резистентност, хиперинсулинизъм, артериална хипертония) при пациентки с СПЯ, както и чувствителността и специфичността на избрани miRNA и корелацията им с описаните нарушения.

Ясно и точно са определени включващите и изключващите критерии за участие на девойки с СПЯ.

Използвани са следните методи при проучването:

- Анкетен метод;
- Антропометрия;
- Клиничен метод;
- Лабораторни биохимични и хормонални изследвания (кръвна глюкоза, липиден профил, CRP, инсулин, хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност - HOMA-IR, хормонални показатели (лутеинизиращ хормон, фоликулостимулиращ хормон, естрадиол, тестостерон, андростендион, 17-ОН прогестерон, свързващ половите хормони глобулин (SHBG), AMH, пролактин, кортизол, FAI, изследване на miRNA.
- Ехографско изследване за наличие на ПКМЯ

За медико-статистическата обработка на данните е използван изключително прецизен статистически специализиран пакет. Приложени са следните методи:

- Метод на статистическа групировка на данните;
- Метод на статистическо оценяване;
- Графичен метод;
- Дескриптивен анализ;
- Вариационен анализ;
- Непараметричен анализ;
- Корелационен анализ;
- Линеен регресионен анализ;
- Определяне на чувствителността и специфичността на потенциалните диагностични биомаркери за СПЯ е използван анализ на ROC криви и са изчислени като се използва индексът на Youden по определена формула.

Проучването обхваща 59 участнички на възраст от 12,9-17,9 години. Разделени са на три групи: пациентки със СПЯ с поставена диагноза, съобразно избраните критерии, група на здравите контроли и група на контроли с идиопатичен хиперандрогенизъм. Описана е клиничната характеристика и проявите на хиперандрогенизъм: олигоменорея, хирзутизъм, акне, алоpecia, косопад, омазняване на косата. Задължителен критерий за поставяне на диагноза е олигоменореята. Последната е

установена в 100% от изследваните пациентки. Отчетена е честота на затлъстяване в настоящото проучване, която възлиза на 63,9%, като 25% от участничките са с наднормено тегло и 38,9% със затлъстяване. Прояви на клиничен хиперандрогенизъм - хирзутизъм и кистично акне са основен диагностичен критерий при СПЯ. С най-голяма честота е хирзутизмът в проучването - 88,9%, акнето се среща в 69,4%, а омазняването в 72,2%. Последният симптом рядко се описва като самостоятелен белег на хирзутизмът и обикновено се включва към проявите на себорея.

Анализирани са и хормоналните резултати при участничките в проучването. Установени са значително по-високи стойности на тестостерон (Т), андростендион (А4) и FАI при девойките със СПЯ спрямо групата на здравите контроли. Като потенциален диагностичен биомаркер се отчита АМН, поради участието му в патогенезата на заболяването. Анализирани са и стойностите на артериалното налягане (АН) като в проучването са установени по-високи стойности при пациентките, участващи в проучването, за разлика от публикуваните литературни данни. Отчетено е влиянието му от различни фактори и се препоръчва проследяването му при пациентките със СПЯ. В проучването е изследвана и глюкозната хомеостаза - КГ на гладно и НОМА-IR. Не са установени значими разлики по отношение на нарушена гликемия на гладно, хиперинсулимията на гладно и инсулиновата резистентност. Нарушена гликемия на гладно се регистрира при 5,3% от девойките, като тази честота е сравнима с установената при други изследвания. Направен е паралел между нарушената глюкоза на гладно и нарушения глюкозен толеранс поради разлика в патофизиологията им. Отчетено е, че преобладаващият метаболитен дефицит при СПЯ засяга периферната инсулинова чувствителност, а не толкова чернодробната глюконеогенеза, по-голямата част от нарушенията на въглехидратната обмяна при това заболяване засягат нарушения глюкозен толеранс (НГТ), а не изолирана глюкоза на гладно (НГГ). Препоръчан е ОГТТ за включването му към диагностичния алгоритъм за СПЯ в юношеска възраст, независимо от индекса на телесна маса (ИТМ). Отчетени са и нарушенията в липидния метаболизъм, които са чести и се дължат на комбинирания ефект на затлъстяването, инсулиновата резистентност и хиперандрогенизма. Често нарушение в проучването е хипертриглицеридемията като проява на нарушение на липидната обмяна. В проучването втори маркер за повишен СС риск се отчита повишеният CRP, установен при 19,4% от девойките със СПЯ. В проучването е проследена и поликистичната морфология на яйчниците (ПКМЯ). Не се препоръчва като диагностичен критерий поради:

невъзможност за използване на трансвагинален трансдюсер при подрастващи момичета, яйчниковият обем в юношеска възраст е по-голям, отколкото при зрели жени, мултикистичният образ на яйчниците се приема за вариант на нормата до 8 години след менархе и не е свързан с хиперандрогенизъм. Цитирано е международното ръководство за диагностициране на СПЯ при подрастващи, което препоръчва избягване УЗ изследване до 8 години след менархе поради припокриване с нормалната пубертетна физиология и ниската специфичност на ПКМЯ за диагноза на СПЯ в тази възрастова група. Изключително важен момент в дисертацията е изследването на 6 предварително подбрани miRNA като биомаркери за СПЯ. Установени са 4 значително експресирани miRNA при девойките със СПЯ. MiR-320-5p и MiR-103a-5p са показали оптимални характеристики за диагностични маркери. MiR-15a-5p показва много добър профил на чувствителност при разграничаване на пациентки със СПЯ от момичета с други хиперандрогенни състояния. За уточняване ролята на miRNA в патогенезата на СПЯ и свързаните с нея патогенетични състояния те трябва да бъдат допълнително изследвани.

При последяване на отговорите на задачите се установява:

- *Първа задача*

- Олигоменореята е основна клинична изява на СПЯ в юношеска възраст и се наблюдава при всички пациенти.
- При пациентки с изявени прояви на хиперандрогенизъм най-чест симптом е хирзутизмът, следван от себорея и акне.
- Наднормено тегло и затлъстяване се установяват при 2/3 от момичетата със СПЯ.
- Acanthosis nigricans се среща често при девойки със СПЯ и корелира със затлъстяване, клиничен хиперандрогенизъм, артериално налягане и дислипидемията.
- Девойките със СПЯ имат значимо по-високи нива на Т и А4 и значимо по-висок FAI в сравнение със здравите момичета.

- *Втора задача*

- FAI е маркер с най- висока специфичност и чувствителност при разграничаване на пациентките със СПЯ от здравите момичета.
- FAI, А4 и АМН са подходящи за включване към общия панел от диагностични критерии за СПЯ в юношеска възраст.

- *Трета задача*

- Общият яйчников обем се явява предиктор на нивото на АМН.
- Не са установени корелации между нивото на АМН, андрогените, метаболитните и СС показатели.
- Не са установени корелации и причинно следствена връзка за А4 и FАI с метаболитните и СС показатели.

- *Четвърта задача*

- При почти половината от девойките се установява повишено систолно и/или диастолно АН, което корелира положително с наличието на затлъстяване, acanthosis nigricans, НОМА-IR, нивото на инсулин, както и отрицателно с нивото на глобулина свързващ половите хормони (SHBG).
- При девойките със СПЯ се установява висока честота на нарушенията на глюкозната хомеостаза, изразяващи се с честа инсулинова резистентност и хиперинсулинемия на гладно.
- Най-често нарушение на липидната обмяна при 1/4 от девойките с СПЯ е хипертриглицеридемията, последвано от понижение на HDL-холестерол, хиперхолестеролемия и повишение на LDL-холестерол.
- Не е установено статистически значимо влияние на андрогените върху липидните нарушения.

- *Пета задача*

- Най-висока специфичност при девойките със СПЯ показват miR-320-5p и miR-103a-5p (100%) и чувствителност (76%) за диагностициране на заболяването, докато miR-15a-5p разграничава пациентки от здрави момичета с 91% специфичност и 76% чувствителност. С помощта на miR-15a-5p се разграничава СПЯ от други хиперандрогенни състояния.
- Изключително важно е и това, че с помощта на тези проучвания се установява, че в комбинация тези miRNA могат да се използват като независими диагностични маркери при пациентки със СПЯ.
- При miRNA с диагностично значение за СПЯ в проучването се доказват и положителни връзки със систолното артериално налягане.

Приносите на дисертационният труд показват научната и практическа стойност на направеното проучване за яйчниковата поликистоза в юношеска възраст. То определя съвременните аспекти и насоки в диагностиката на едно от най-честите ендокринни нарушения и най-често хиперандрогенно заболяване при жени в детеродна възраст.

- Това е първото за страната проучване, разглеждащо всеобхватно СПЯ в юношеска възраст с подробна клинична и лабораторна оценка.
- Определени са за първи път честотата на наднорменото тегло, затлъстяването, метаболитните и СС усложнения при девойки със СПЯ.
- Това е първият в страната и втори в световен мащаб научен проект, изследващ експресията на подбрани микроРНК при девойки със СПЯ и контролни групи.
- В настоящото проучване за първи път в страната е определена най-чувствителната и специфична диагностична прагова стойност на АМН при подрастващи момичета със СПЯ.
- За първи път в страната с настоящото проучване е определена най-чувствителната и специфична прагова стойност на А4 и FAI при подрастващи момичета със СПЯ.
- Настоящият научен труд обогатява диагностичният алгоритъм за СПЯ при девойки под 18 год. възраст с нови диагностични и чувствителни биомаркери.

Представените материали за конкурса на Д-р Вилхелм Русланов Младенов са отражение на задълбочената му клинична работа, научното му търсене и теоретична подготовка. Разработеният дисертационен труд е в потвърждение на всичко това. Изследван е един изключително важен проблем в детската ендокринология: Яйчникова поликистоза, съвременните аспекти и насоки за диагностика. Развитието на ендокринологията, научното търсене при много заболявания в тази област от педиатрията дадоха отговор на много въпроси. Това определя, както клиничния подход, така и диагностичния при заболявания, каквото е и СПЯ. Изключително важно е новостите в клиничната практика, научните разработки да имат да имат не само теоретичен, но и приложен характер.

Считам, че дисертационният труд на д-р Вилхелм Русланов Младенов запълва една празнина, която е нужна за превенция на едно ендокринно заболяване с много усложнения и ще се използва в клиничната практика, както от ендокринолозите, така и от педиатрите и ОПЛ.

Д-р Вилхелм Русланов Младенов си е поставил амбициозна цел, изискваща отдаденост, усилена работа, компетентност. Запознаването ми с предоставените материали ми дава основание да дам положителна оценка, защото знанието е съкровище, което следва своя собственик навсякъде.

17.09.2026 год.

Проф. д-р Д. Близнакова, д.м.

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