

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Петър Христов Петров, дмн

Медицински институт на МВР-София

Външен член на Научно жури

Относно дисертационен труд на тема:

”Анализ на експресията на хормоналните рецептори и на биомаркерите p53 и Ki-67 в ендометриални полипи при пре – и постменопаузални жени ”

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

по Докторска програма „Акушерство и гинекология” с
професионално направление: 7.1. Медицина в област на висше
образование: 7. Здравеопазване и спорт

На д-р Крум Стефанов Владов,

редовен докторант в Катедра акушерство и гинекология, МФ,
МУ- Пловдив

Научни ръководители: Проф. д-р Екатерина Учикова, дм

Проф. д-р Веселин Беловеждов, дм

Настоящата рецензия е изготвена на основание Заповед №Р-3342 от 01.07.2025 за утвърждаване на Научно жури за присъждане на ОНС ”Доктор” на д-р Крум Владов и е съобразена с изискванията на Закона за

развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение и с Правилника за развитие на академичния състав на МУ- Пловдив.

По процедурата за защита, д-р Крум Владов е представил всички необходими материали.

Кратки биографични данни на кандидата.

Бих искал да отбележа само някои знакови факти от автобиографията на д-р Владов. Той е роден в гр. Пазарджик през 1992 г. Завършва висшето си образование в МУ Пловдив с отличие и придобива образователно-квалификационна степен „магистър“ с професионална квалификация „лекар“ през 2017г. През ноември същата година е зачислен като специализант по акушерство и гинекология към Катедра по АГ и Клиника по АГ при УМБАЛ “Св. Георги“ ЕАД гр. Пловдив. Заема и академична длъжност асистент за целите обучението на студенти по медицина и дентална медицина на английски език. В катедрата е отговорник по научно-изследователската дейност, част от изпитни комисии и ментор в провеждането на кръжочна дейност и летни студентски практики. От декември 2022г. е редовен докторант по докторска програма Акушерство и гинекология. Той е член на БЛС, част от Комисията по професионална етика при РКБЛС гр. Пловдив, Българското дружество по акушерство и гинекология, Българската асоциация по онкогинекология, Българската асоциация по минимално- инвазивна и роботизирана хирургия, Младежко научно дружество „Асклепий“. Автор и съавтор на реферирани и индексирани публикации в български и чуждестранни списания. Лектор в редица национални и международни форуми. Във връзка с разработването на дисертационния труд, докторантът е представил шест публикации, в пет от тях е първи автор, една от която в отпечатана престижно международно списание с IF.Три са участията в национални и международни научни

форуми. Има проведени множество курсове свързани с повишаване на професионалната квалификация по специалността.

Структура и характеристики на дисертацията.

Темата за етиопатогенезта на ендометриалните полипи е актуална и значима. Този вид ендометриална патология е сред най-често срещаните доброкачествени образувания на маточната лигавица, с нарастваща честота на диагностициране благодарение на широкото приложение на трансвагиналната ултрасонография в съвременната практика. Наличните данни сочат, че водеща роля в развитието на ендометриални полипи има хормоналният дисбаланс, повишените серумни нива на естрадиол при жени в пре- и постменопауза, както и механизмите на клетъчна пролиферация и апоптоза. Съвременни молекулни маркери за оценка на риска от малигнена трансформация са туморсупресорният ген p53 и пролиферативният маркер Ki-67. Изследването на тяхната експресия, наред с оценката на стероидните хормонални рецептори и серумните нива на естрадиол, би могло да подпомогне клиничната оценка и да оптимизира терапевтичния подход при пациенти с установени рискови профили. Така представената тема на научния труд е актуална и дисертабилна.

Дисертационният труд съдържа 210 стр. и съответства на изискванията за структуриране и оформление. Литературният обзор включва 196 литературни източника, от които 15 на български език. Всички посочени източници са цитирани коректно и са актуални, една трета са публикувани в последните 5 години.

Целта на проведеното клинично проучване е да се анализира експресията на стероидните рецептори за естроген и прогестерон в ендометриални полипи както и биомаркерите за клетъчна пролиферация и апоптоза при жени в пре-и постменопауза. За изпълнение на целта са поставени 5 ясно формулирани и точни задачи.

Под ръководството на водещи специалисти проф.Учикова и проф.Беловеждов, докторантът е реализирал срезово проучване, обхващащо периода 2022-2024г. То е проведено в Катедра и по акушерство и гинекология на МУ-Пловдив, Клиника по акушерство и гинекология на УМБАЛ "Св. Георги" ЕАД, Пловдив, Катедра по обща и клинична патология при МУ Пловдив, Клиника по обща и клинична патология УМБАЛ "Св. Георги" ЕАД, Морфологичен изследователски център на МУ Пловдив и Централна Клинична Лаборатория – УМБАЛ "Св. Георги" ЕАД. Това подчертава мултидисциплинарния характер на разработката. Включени са общо 120 жени, разпределени в 3 групи по 40 с хистологично доказани ендометриален полип, ендометриален карцином и атрофичен ендометриум, селектирани на базата на допълнителни включващи и изключващи критерии, които са ясно и точно дефинирани от докторанта.

Материалите и методите, чрез които е разработен научният труд са разнообразни, съвременни и адекватно приложени от дисертанта. Той използва класически методи свързани с клиничното изследване на пациентите, съчетани с допълнителни образни изследвания, инвазивни интервенции, от такива с по-малък обем като сепарирано пробно абразиво до по-разширени- абдоминална и вагинална хистеректомия. Чрез тях докторантът добива спесимени за последващо класическо хистопатологично верифициране на ендометриалната патология. Чрез съвременна техника и реактиви е извършен и имунохистохимичен анализ, който дава възможност за проучване на експресията на стероидните рецептори и биомаркери при ендометриални полипи, ендометриален карцином и атрофичен ендометриум при жени над 40 годишна възраст. Използвани са съвременни статистически методи за обработка на резултатите, което е определящо за тяхната статистическа достоверност.

В обем от 112 страници, д-р Владов е изложил авторските резултати от проучването и онагледил с 82 таблици и 56 фигури. Те илюстрират данни от демографските характеристики на пациентите, резултати и зависимости от серумните концентрации на естрадиол, данни от имуноекспресията на хормоналните рецептори и биомаркерите. От получените резултати интерес за клиничната практика представлява предложеният практически модел за стратификация на риска при ендометриалните полипи, който се базира на комбинация от клинични, хормонални, метаболитни фактори и имунохистохимично изследване на стероидни рецептори и на биомаркерите p53 и Ki -67. Този модел позволява индивидуализирана оценка на риска и подпомага клиничното решение – от наблюдение при нискорискови случаи до по-агресивен подход при подозрение за малигнена трансформация.

Формулирани са и три хипотези, които допълват теоретичните познания за етиологията на ендометриалните полипи - хормонално-медирана пролиферация, локална генетична нестабилност с ниска пролиферативна активност и влиянието на затлъстяването, като всички са научно обосновани и подкрепени с данни от резултатите. На базата на получените резултати са изведени следните шест извода, които логично следват поставените задачи:

1. Ендометриалните полипи (ЕП) са най-чести при пременопаузални жени на възраст между 41-50 години с наднормено телесно тегло, докато ендометриалният карцином (ЕК) се диагностицира най-често при постменопаузални жени между 51 и 60 години със затлъстяване.
2. Серумният естрадиол при жени в пременопауза показва статистически значима положителна връзка с повишеният ВМІ и се асоциира с риск от ЕП, а нивата му при посменопаузални жени са в статистически значима положителна корелация с обездитата и риска от ЕК.

3. ЕП се характеризират с висока експресия на естрогенови и прогестеронови рецептори във всички тъканни компоненти, без статистически значими разлики между пременопаузални и постменопаузални жени, което подчертава ролята на локалната хормонална регулация в патогенезата им.
4. Менопаузалният статус влияе върху пролиферативния потенциал на ендометриалните полипи, като Ki-67 демонстрира статистически по-висока експресия в жлезистия и епителния компонент при пременопаузални жени, докато p53 остава без значими изменения.
5. Експресията на p53 и Ki-67 в ендометриалните полипи показва значими положителни корелации с хормоналните рецептори (ER и PR) като израз на хормонално-пролиферативна регулация.
6. При жени с ЕП след оценка на възрастта, ВМІ, серумни нива на естрадиол, тъканна експресия на Ki-67 и стероидните рецептори е възможна стратификация на риска с цел превенция на малигнената трансформация.

На високо ниво е извършен както анализ на получените данни, така и съотнасянето им към публикациите на български и международни изследователи. Добре структурирана е частта с дискусията, която е насочена в следните направления: възрастта, менструалните и репродуктивните фактори, метаболитния синдром, хормоналните фактори, абнормното маточно кървене, тютюнопушенето, оценка на серумните концентрации на естрадиол, експресия на естрогенови и прогестеронови рецептори, p53 и Ki-67.

Приносите от дисертационния труд са с подчертан оригинален характер като считам, че с особена научна и практическа стойност са формулирани хипотези за етиологията и патогенезата на ендометриалните полипи при жени в пре-и постменопауза, доказаната биологичната инертност на стромалния компонент при този вид патология, както и

практическият модел, базиран на комбинация от клинични, хормонални, метаболитни фактори и имунохистохимично изследване.

Препоръките ми към дисертанта са:

1. Да популяризира резултатите от проведеното проучване чрез публикации в световни реферирани и индексирани бази данни.
2. Издаване на монографичен труд на базата на настоящето проучване, което допълнително ще популяризира оригиналният принос.

Заклучение

Д-р Крум Владов е перспективен млад учен и клиницист с оригинални научни идеи, задълбочена практическа и теоретична подготовка. Той разисква актуален за клиничната гинекологична практика проблем. Изясняването на етиологията и патогенезата на ендометриалните полипи при пациенти в пре- и постменопауза би дало възможност за индивидуализирана оценка на риска и превенция на малигна трансформация с прогресия до ендометриален карцином. На мнение съм, че резултатите от неговото проучване ще бъдат признати от нашата научна общност.

След детайлен анализ на дисертационния труд на тема:

„Анализ на експресията на хормоналните рецептори и на биомаркерите p53 и Ki-67 в ендометриални полипи при пре- и постменопаузални жени“, изразявам категорично положително становище относно представената разработка. Темата е актуална и значима, като се отнася до широко разпространена гинекологична патология с потенциален риск от неопластична трансформация. Разработката е насочена към задълбочаване на познанията за молекулярните и хистологичните

характеристики на ендометриалните полипи в различни възрастови групи, което има безспорна диагностична и прогностична стойност.

Особено висока оценка заслужава избраната методология, която е прецизно подбрана и адекватна на поставените цели и задачи. Дисертационният труд е базиран на систематичен морфологичен анализ, допълнен с имунохистохимично изследване с използване на утвърдени биомаркери p53 и Ki-67, както и хормонални рецептори за естроген и прогестерон. Проведена е качествена и количествена оценка на експресията на маркерите с прилагане на съвременни методи на статистическа обработка, включително корелационен анализ. Представянето на методологията е ясно и професионално структурирано, позволяващо възпроизводимост на изследването, а обемът на изследвания материал е достатъчен за изводи с висока научна достоверност.

Научните приноси в дисертационния труд са безспорни. Авторът представя оригинални данни за експресията на хормонални рецептори и клетъчни пролиферативни маркери при ендометриални полипи в пре- и постменопауза, като идентифицира значими разлики между двете възрастови групи. Направените изводи допринасят за по-доброто разбиране на биологичното поведение на тези лезии и имат реално приложение в клиничната практика при преценка на необходимостта от по-задълбочено наблюдение или терапевтично поведение. Дисертационният труд притежава оригинален принос както в научно-изследователската, така и в клиничната област, и отговаря напълно на критериите за самостоятелна научна разработка.

С оглед на всичко изложено, считам че дисертационният труд изпълнява всички необходими изисквания съгласно Закона за развитието на академичния състав и приложимите наредби. Давам положителна рецензия и категорично предлагам присъждане на образователната и

научна степен „Доктор“ по докторска програма „Акушерство и гинекология“, професионално направление 7.1. Медицина.

Считам, че научната работа отговаря на изискванията придобиване на ОНС „Доктор“ и давам ПОЛОЖИТЕЛНА ОЦЕНКА. Предлагам на членовете на научното жури да даде ход на процедурата и да гласуват положително.

дата: 28.07.25г

изготвил рецензията:.....

/проф. д-р Петър Петров, дмн/

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