

До
Председател на Научно жури,
Съгласно Заповед № Р-109-477/13.12.2022 г.
на Ректор на МУ- Варна
проф. д-р Валентин Игнатов, дм

Рецензия

от проф. д-р Мария Миткова Орбецова,
Научна специалност “Ендокринология и болести на обмяната”
Началник Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги”,
Ръководител Катедра Ендокринология, МФ, МУ - Пловдив

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен “доктор”
на **д-р Сави Риналдиев Шишков**,
редовен докторант към Втора Катедра по Вътрешни болести,
Медицински факултет, МУ “Проф. д-р Параскев Стоянов” - Варна

на тема: **„Андрогенни нива при мъже с остър и хроничен коронарен синдром”**
по научна специалност **„Ендокринология”**
с научен ръководител: **проф. д-р Кирил Христов Христовов, дм**

I. Процедурни изисквания

Избрана съм за външен член на Научно жури със Заповед № Р-109-477/13.12.2022 г. на Ректор на Медицински Университет “Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна въз основа Доклад на Ръководител Втора Катедра по Вътрешни болести с вх. №102-2873/23.11.2022 г. и решение на Факултетния съвет на Медицински факултет – Протокол № 77/05.12.2022 г. Рецензията е изготвена в съответствие с изискванията на Правилник за устройството и дейността на МУ-Варна. Редовният докторант **д-р Сави Риналдиев Шишков** по докторска програма **„Ендокринология”** в професионално направление **7.1. Медицина**, от област на висше образование **7. Здравеопазване и спорт** към Втора Катедра по Вътрешни болести, МФ, МУ “Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна представя необходимите за рецензиране материали в съответствие с Регламент за придобиване на ОНС „доктор“, вкл. дисертационен труд, автореферат, автобиография, административни данни, публикации.

II. Биографични данни

Д-р Сави Риналдиев Шишков е завършил ГПЧЕ „Йоан Екзарх”, гр. Варна с профил немски език през 2020 г. Висшето си образование по медицина завършва през 2017 г. в Медицински университет “Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна.

За периода 2017 - 2021 г. провежда специализация по ендокринология в УМБАЛ “Св. Марина” – Варна, работейки и до момента като лекар в Клиниката по Ендокринология и болести на обмяната. От 2018 г. и понастоящем е асистент по Ендокринология във Втора Катедра по Вътрешни болести, МФ, МУ-Варна. През м. 08. 2019 г. е зачислен за редовна докторантура към същата катедра.

Д-р Сави Шишков е провел специализирано обучение в университетски медицински център Лайден, Холандия на тема “Лечение с растежен хормон, преход на пациенти от грижи за деца към грижи за възрастни”.

Д-р Сави Шишков има общо 8 пълнотекстови публикации и 8 участия в национални и международни научни форуми. Участва в 1 научно-изследователски проект към Фонд „Наука“ на МУ-Варна на тема: “Динамика в Серумни нива на мъжки полови стероиди при мъже след остър коронарен синдром” с ръководител доц. А. Ангелов.

Владее отлично немски и английски език.

Членува в Българско дружество по ендокринология и Европейско дружество по ендокринология.

III. Актуалност на темата

Дисертационната разработка е посветена на един интересен, важен и все още дискутабилен проблем за връзката между нивата на андрогените при мъже и сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ), в частност исхемичната болест на сърцето (ИБС).

В последните години се натрупват все повече данни за ролята на половите стероиди в патогенезата на ИБС. Въпреки наблюденията, че мъжете боледуват по-често в сравнение с жените в периода преди настъпване на менопауза и предположенията, че андрогените са една от вероятните причини, въпросът остава открит, тъй като е налице съчетание от редица други сърдечно-съдови рискови фактори и патофизиологичните механизми се очертават комплексни. Обширни обсервационни проучвания и мета-анализи оформят спектъра от негативни здравни последици на тестостероновия дефицит с акцент върху сърдечно-съдовата система, като в редица проспективни проучвания се отчита обратна зависимост между ниските нива на тестостерон и сърдечно-съдовата смъртност. Но все още остава нерешен въпросът дали промените в гонадният статус са причина за възникване на ССЗ или следствие от тях. Има и някои противоречиви становища относно провеждане на тестостерон-заместителна терапия и цялостните ѝ ползи и рискове.

В този смисъл всяко национално проучване, особено проспективно, с изследване на определени биомаркери с диагностичен и прогностичен характер е ценно и в световен мащаб. За ендокринологичната общност хормоналните промени – адаптационни и следови, при специфични остри коронарни събития и при хроничен коронарен синдром са по-малко познати и изясняването им е от голяма клинична полза.

На база гореизложеното оценявам темата на дисертационната разработка като актуална и съвременна, с определена теоретична и клинична значимост.

IV. Структура на дисертационния труд; цел и задачи; материал и методи; резултати, обсъждане, изводи.

Дисертационният труд обхваща 255 стандартни машинописни страници и е правилно структуриран по отношение на изискуемите компоненти. Отделните глави и подглави са отразени подробно в съдържанието, което внася яснота и прегледност на целия материал.

Литературният обзор (49 стр.) е целенасочен и разглежда физиологични и патологични механизми на регулация на хипоталамо-хипофизо-гонадната (ХХГ) и хипоталамо-хипофизо-надбъбречнокоровата (ХХН) оси и техните взаимодействия, както и физиологичната роля на стероидните хормони и системните им ефекти в миокарда в контекста на целите на разработката и изследваните параметри.

Подробно са разгледани проявите на артериална коронарна болест (АКБ) – остър и хроничен коронарни синдроми (ОКС и ХКС), подвидовете на ОКС и хормоналната адаптация при острите събития. Обзорът в този аспект обхваща конкретни данни върху патогенезата на ИБС, свързана с действието на половите стероиди при мъжете - андрогените в насока хипотестостеронемия и естрогените в насока хиперестрогенемия при наличие на обезитет и метаболитен синдром. Разгледана е съвременната информация, касаеща въздействията на гонадните и надбъбречните стероиди конкретно върху ниско-реактивното възпаление, атеросклеротичния процес, съдовата гладка мускулатура и също взаимовръзката на техните отклонения с антропометричните параметри и въглехидратния метаболизъм. Отделено е място и за свързващия половите хормони глобулин (SHBG) и участието му в патофизиологичните механизми на развитие на кардиометаболитен синдром. Представени са и дискусиите, касаещи връзката между хормонално-заместителната тестостеронова терапия и сърдечно-съдовия риск, в което отношение има най-много противоречиви данни.

С оглед идеята и дизайна на дисертационната разработка са разгледани повече или по-малко използвани хормонални съотношения и индекси, даващи насочена и полезна информация, допринасяща за оценка връзката на хипогонадизма при мъжете с ИБС, както и със сърдечно-съдовия риск изобщо и риска от смъртност.

В резюме, обзорът е построен логично според идейния замисъл на дисертационната разработка и дава насоки за интерпретация на резултатите. Сам по себе си е ценен като съвременна информация по проблема.

Целта на дисертационната разработка е ясно формулирана и касае изучаване ролята на андрогенните хормони в адаптацията към остър коронарен синдром, както и за развитието на сърдечно-съдова болест при мъже с остър и хроничен коронарен синдроми.

Задачите са оформени като 6 на брой, произтичащи от основната цел, като съдържат конкретно отделните аспекти на анализите – изследване на ХХГ ос чрез определени хормонални показатели, техни съотношения и индекси, както и различни корелации при мъже с ОКС и ХКС в сравнение с клинично здрави контроли; анализирани на разлики в изучаваните показатели при подгрупи със и без захарен диабет (ЗД); проследяване на промените на половите хормони във времето след ОКС; изучаване на зависимостта между тежестта на ОКС и други клинични и параклинични, вкл. хормонални показатели в острия период; скриниране за хипогонадизъм, съчетан с тревожност, депресия и еректилна дисфункция при настъпване на ОКС и след 6 месеца.

Използваните подходи при изграждането на **дизайна** на клиничното проучване, **материалът и методите** са адекватни на целта на разработката и поставените задачи, описанието им заема 13 стр.

За изпълнение на поставените цели е извършено *крос-секционно проучване* върху 105 пациенти на средна възраст 56.75 г. (36-70 г.) - 72 с ОКС и 32 с ХКС и 35 контроли на средна възраст 54.22 г. (44-68 г.). Включените пациенти са разпределени в групи: с ОКС, включващ STEMI, NSTEMI, НАП; със стабилна ИБС; с обединени ОКС и ХКС в сборна група с АКБ. Допълнително е извършено *проспективно* проучване при пациенти от групата с ОКС на 6^{ти} месец след събитието.

Много подробно и прецизно от кардиологична гледна точка са представени характеристиките на пациентите в отделните подгрупи и са дефинирани включващи и изключващи критерии за всяка от тях, както и за контролите. Това показва допълнителни познания, придобити умения и много добро боравене с материята от страна на дисертанта.

Приложени методи: анкетен (2 попълнени валидирани въпросника - IEF-5 съкратена версия на Международния индекс на еректилна функция IEF-15; HADS за тревожност и депресия и структурирано интервю - Androtest), физикални и антропометрични методи, както и богата гама от лабораторни, включително хормонални изследвания.

Много добро впечатление за една клинична разработка и с ендокринологична, и с кардиологична насоченост прави извеждането на конкретни дефиниции по отношение на миокардна увреда, миокарден инфаркт с ST-елевация (STEMI), миокарден инфаркт без ST-елевация (NSTEMI), време в исхемия, както и изясняването на критериите за хипотестостеронемиа.

Статистическата обработка е на високо съвременно ниво и всички разностранни анализи (параметричен, непараметричен, дисперсионен, вариационен, корелационен, регресионен, графичен и пр.) са надлежно описани. Извършени са със съвременен статистически пакет SPSS 19.

Резултатите са представени на 57 стр. Онагледени са с 54 таблици и 12 фигури, които спомагат за излагане в синтезиран вид на информацията от статистическите анализи, и обогатяват представянето на материала. Резултатите са представени според конкретните задачи, по начин, показващ, че целите на разработката са изпълнени в пълен обем и са лично дело на дисертанта.

Обсъждането (24 стр.) е построено логично и е структурирано според изложението на резултатите, като проличава много доброто познаване на избраната тема от страна на дисертанта, вникване в заложените идеи и целенасочен анализ на показателите в дисертационната разработка с възможност за интерпретацията им. Посочени са и някои ограничения в обхвата на проспективното проучване поради пандемичната обстановка.

Изводите (23 на брой), представени поотделно за всяка от 6^{те} задачи представляват обобщен анализ на резултатите по отношение на основните аспекти на разработката.

Библиографията е изчерпателна, отговаря на изискванията – включва 382 базисни и съвременни литературни източника, от които 4 на кирилица и 378 на латиница.

V. Приноси

С резултатите от настоящата дисертационна разработка се обогатяват значително цялостните познания относно нивата на андрогените и промените в ХХГ и ХХН оси при лица с ОКС и ХКС, с очертаване на определени промени, тенденции и зависимости на изследваните хормонални показатели, като категорично се потвърждава връзката на хипотестостеронемията с ОКС.

Настоящото проучване е пионерно за страната по отношение изследване на параметрите на ХХГ и ХХН оси при ОКС и ХКС с установяване на по-ниски стойности на общия (oT), свободния (свТ) и бионаличния (биоТ) тестостерон и по-висока честота на хипотестостеронемия при пациенти с ОКС спрямо контроли, а пациентите със ОКС със ST-елевация (STEMI) имат значимо по-ниски нива на фракциите на тестостерона спрямо пациентите без ST-елевация (NSTEMI и НАП) на фона на сходни възраст, SHBG и ИТМ, същевременно няма различия в нивата на LH между ОКС, ХКС и контроли.

Интересни и много важни за практиката с цел превенция и набелязване на навременни мерки са фактите, че в групата с ОКС най-голям дял заемат пациентите с миокарден инфаркт със ST-елевация (72.2%), а тези с NSTEMI и НАП са значимо по-малко – 12.5%, респ. 15.8%. Процентното съотношение на лицата, знаещи за страдание от АКБ, е значително по-голям при ХКС, отколкото при ОКС (78.1% срещу 38.9%, $p < 0.001$), а обратното касае наличието на ЗД (22.5% срещу 34.3%, $p = 0.003$). От друга страна, всички включени в групите с ОКС и ХКС пациенти са с дислипидемия, като общият и LDL-холестерол са по-високи при ОКС ($p < 0.001$), а артериална хипертония се открива в 93.8% при ХКС и в 58.3% при ОКС. По отношение на другите биохимични показатели, в т.ч. показателите от ПКК и нивата на HDL-холестерол и триглицериди не се наблюдава значима разлика между групата ОКС и групата ХКС, с изключение на левкоцитите – по-високи при ОКС ($p < 0.001$), което е логично. Съотношението T/E, а не абсолютните нива на андрогените или естрогените, корелират с липидните показатели дори и след корекция спрямо приема на статин в групата на ХКС.

Важен за интернистичната клинична практика аспект на разработката и с научно-приложен принос е установеният факт, че свТ и биоТ отразяват по-добре от oT големината на инфарктната зона (изразено чрез стойност на тропонина). Разликата в асоциацията на oT с ИТМ (липсваща в ОКС и умерена в ХКС) е в подкрепа на хипотезата, че при миокарден инфаркт са налице допълнителни фактори, повлияващи тестостероновата концентрация.

За пръв път се изследват отношението кортизол/DHEA-S, както и зависимостта между DHEA-S и гломерулната филтрация (ГФ) и при пациенти с ОКС. Основни детерминанти на DHEA-S са възрастта и ГФ в групите ОКС и АКБ (докато за групата на ХКС това е само възрастта). В настоящото проучване се установява и негативна корелация между албумина и рисковата характеристика на болните, изразена чрез GRACE скората. Чрез стойностите на SHBG, DHEA-S и албумина в първите 48 ч. след настъпване на ОКС би могло да се определят 22.9% от вариациите в GRACE скората.

Данните относно болните с ИБС и ЗД са също принципно ценни. Така, тестостероновите нива и честотата на хипогонадизма не се различават в зависимост от наличието на ЗД в групата ОКС при различни ИТМ и възраст в групите ОКС и ХКС, но се установяват по-ниски нива на oT при съчетание на ХКС и ЗД спрямо лицата без нарушения в глюкозния метаболизъм. За пръв път е доказано и различие в съотношението oT/LH при пациенти с ОКС в зависимост от наличие или липса на ЗД. С потвърдителен принос е намерената асоциация на DHEA-S със ЗД, в допълнение към тази с АКБ, а по-високата стойност на отношението кортизол/DHEA-S се свързва с по-лоша рискова характеристика на пациентите с ОКС (наличие на ЗД, по-висока възраст).

Сходна ценна информация дава дисертационната разработка относно SHBG като подходящ параметър, отразяващ и допълващ рисковата характеристика на болни с АКД. Така, в групата с ОКС се установява корелация на SHBG с възрастта, oT, чернодробните ензими и триглицеридите. Същевременно, в групата с ХКС по-ниските нива на SHBG се свързват с по-лош метаболитен профил - наличие на ЗД тип 2 и повишени триглицериди.

Определен клинично-приложен принос имат също установените факти в *проспективното* проучване, че се наблюдава тенденция за покачване на стойността на oT в хода на времето, като има и тенденция за повишаване на процентната стойност на свТ и DHEA-S за период от 6 месеца след настъпване на ОКС.

И с научно-теоретичен, и с практически принос са пионерните резултати и изводи относно скрининга за хипогонадизъм, съчетан с тревожност и депресия, и еректилна дисфункция при настъпване на ОКС и на 6-^{ти} месец от събитието - в групата на ОКС резултатът от Androtest е намерен по-висок при по-нисък DHEA-S, както и при по-високо съотношение кортизол/DHEA-S, а скорът от PEF-5 демонстрира негативна асоциация с HADS скор за тревожност и позитивна асоциация с Androtest. Данните от настоящото изследване могат да служат като основа за бъдещи проспективни проучвания в този аспект на ендокринни и психични нарушения при ОКС, за които няма данни в литературата.

Обобщено, дисертационният труд предоставя ценни научно-теоретични резултати и съждения, както и конкретни данни и изводи за клиничната практика.

Приемам самооценката на д-р Сави Шишков относно приносите на дисертационната разработка, оформени като научно-практически и с потвърдителен характер, макар че обичайно приносите се категоризират като такива с оригинален и потвърдителен характер, както и с предимно научно-теоретичен или научно-приложен характер. Считаю, че дисертантът би могъл да разшири отразяването на реалните приноси от своя труд.

VI. Публикационна активност

Във връзка с дисертацията д-р Сави Шишков посочва 3 публикации, от които 2 на латиница; първи автор е и на трите. Има 2 участия в национални научни форуми като първи автор. Участва в Научен проект, свързан с дисертацията към Фонд "Наука" на МУ-Варна: № 19017 от 2020 г. на тема: „Динамика в серумни нива на мъжки полови стероиди при мъже след остър коронарен синдром“.

Препоръчвам увеличаване на публикационната активност и публикуване на материали в списания с импакт-фактор.

VII. Автореферат

Представеният автореферат е правилно структуриран, съдържа всички изискуеми реквизити и отразява най-важните аспекти от разработката, с което отговаря на изискванията на Правилника на МУ-Варна.

VIII. Заключение

Въз основа на гореизложеното, считам че дисертационният труд на д-р Сави Риналдиев Шишков е със съвременно звучене и приносен характер, представлява завършена научно-изследователска разработка, отговаряща на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за устройството и дейността на МУ-Варна за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ по докторска програма „Ендокринология“.

Давам положителна рецензия и убедено препоръчвам на членовете на уважаемото Научно жури да дадат положителен вот за реализиране на процедурата по присъждане на докторска степен на д-р Сави Риналдиев Шишков въз основа на представения от него дисертационен труд.

15.01.2023 г.
Пловдив

Подпис:
/проф. д-р М. Орбецова/