

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Антоанета Трифонова Гатева, дмн,
Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ „Александровска“, Катедра по вътрешни болести, МФ, МУ- София

относно дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен «доктор» на тема
«АНДРОГЕННИ НИВА ПРИ МЪЖЕ С ОСТЪР И ХРОНИЧЕН КОРОНАРЕН
СИНДРОМ»

на д-р Сави Риналдиев Шишков
Втора катедра по вътрешни болести към Медицински Факултет,
МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

I. Структура на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд обхваща 174 стандартни машинописни страници и е структуриран както следва:

1. Литературен обзор – 38 стр.
2. Цели и задачи – 1 стр.
3. Методи – 13 стр.
4. Резултати – 65 стр.
5. Обсъждане и основни изводи – 27 стр.
6. Справка за приносите – 2 стр.
7. Библиография – 24 стр.; обхваща 382 литературни източника (4- на кирилица, 378 – на латиница).

Съдържанието е представено коректно и подробно. Изведени са най-често използваните съкращения. Отделните глави и под-глави са надлежно форматирани, което дава яснота и прегледност на дисертационния труд. Материалът е онагледен с 58 таблици и 17 фигури.

Структурата на дисертационния труд и самостоятелното участие на дисертанта в изработването му съответстват на изискванията, съгласно

правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности на МУ-Варна.

II. Актуалност, значимост и практическа насоченост на темата

Сърдечно-съдовите заболявания са основна причина за заболяемост и смъртност в световен мащаб. В последните години се натрупаха множество данни за участие на половите хормони в патогенезата на исхемичната болест на сърцето (ИБС). Въпреки емпиричните данни, че мъжете боледуват по-често от пременопаузалните жени и предположенията, че андрогените са една от вероятните причини, проучванията в тази насока дават нееднозначни резултати. От една страна, тестостеронът се свързва с благоприятни ефекти (намаляване размера на инфарктната зона и вазодилатация), но от друга е свързан с индуциране на възпаление и активиране на сигналните пътища, свързани с апоптозата. Изказани са предположения, че спадът в нивата на тестостерона по време на острия период на острия коронарен синдром (ОКС) е адаптивен механизъм, осигуряващ по-добра преживяемост, но са налице и данни за повишена смъртност при нисък изходен тестостерон по време на ОКС. Хипогонадизмът е свързан с повишен сърдечно-съдов риск, но проучванията върху ефекта на тестостерон-заместителната терапия върху СС риск при такива пациенти също дават разнопосочни резултати. Тези противоречия донякъде биха могли да се обяснят с факта, че множество други хормони и свързващи протеини (DHEA-S, естрогени, кортизол, SHBG и др.) също имат отношение към функционирането на сърдечно-съдовата система, което предплага тяхното участие и в патогенезата на атеросклеротичните сърдечно-съдови заболявания. Това налага комплексна хормонална оценка и интерпретация при изследване ролята на ендокринната система върху сърдечно-съдовите заболявания.

Проблемът за андрогените при мъже с остър и хроничен коронарен синдром е изключително актуален, тъй като се оказва, че големите рискови фактори (артериална хипертония, дислипидемия, дисгликемия, тютюнопушене) не могат изцяло да обяснят патогенезата на ИБС и нейната прогресия. В този смисъл търсенето на други фактори, играещи роля в генезата на това социалнозначимо заболяване може да подпомогне както стратифицирането на риска, така и подобряването на стратегиите за превенция. Това прави избраната

от д-р Шишков тематика на дисертационния труд актуална от научна гледна точка и полезна за клиничната практика.

III. Компоненти на дисертационния труд

Литературният обзор е построен целенасочено, акцентите са поставени върху съответните аспекти на основната тема, а именно физиология и патофизиология на хипоталамо-хипофизо-гонадната и – адреналната оси, както и взаимодействието между тях, системни ефекти и роля в миокарда на стероидните хормони, остра и хронична коронарна болест и аспектите в патогенезата на исхемичната болест на сърцето, свързана с половите хормони, хормоналната адаптация при острия коронарен синдром, ролята на тестостерон-заместителната терапия и значението на различни хормонални отношения (кортизол към DHEA-S, тестостерон към естрадиол и индекс на андрогенна чувствителност).

Формулировката на **целта** и **задачите** е ясна и точна и касае ролята на андрогенните хормони при адаптацията към остър коронарен синдром, както и за развитието на сърдечно-съдова болест при мъже с остър и хроничен коронарен синдром.

В раздела **“Материал и методи”** подробно са отразени: дизайна на проучването; начин на набиране на пациентите с критерии на включване и изключване; изследвани показатели. Стриктният подбор на обхванатия контингент по стандартизирани критерии гарантира надеждността на получените резултати. Методите на отделните клиничко-лабораторни показатели, както и на използваните дефиниции са прецизно описани.

Разделът **“Резултати”** съдържа отделните аспекти на дисертационната разработка. Отражени са резултатите от сравняването на хормоналните показатели между групите с остър и хроничен коронарен синдром и контроли, като се установява, че контролите имат значимо по-висока стойност на оТ и свТ, биоТ и DHEA-S; по-ниско отношение кортизол/DHEA-S спрямо другите две групи (ХКС и ОКС); докато пациентите с ОКС имат по-висок серумен кортизол и по-ниски съотношения оТ/оЕ и свТ/свЕ в сравнение с контролите.

Различията в хормоналните показатели между ОКС и контролите, от една страна, и STEMI и контролите, от друга, се припокриват в голяма степен, като и в двата случая контролите имат по-високи нива на оТ, биоТ, DHEA-S и оТ/оЕ и по-ниски на кортизол и отношение кортизол/DHEA-S. Разлика в нивата на SHBG не се наблюдава, което предполага, че различията в свТ и биоТ са изцяло за сметка на общия тестостерон. От друга страна нивата на оТ, свТ, биоТ и отношението оТ/оЕ са по-ниски при подгрупата пациенти с със ST-елевация, докато тези на DHEA-S са по-високи. Общият тестостерон корелира с вида на инцидента и наличието на ST-елевация, както и с поредността на инцидента, която обаче губи статистическа си значимост след корекция за наличието на ST-елевация. DHEA-S се оказва най-добрият предиктор за наличието на ST-елевация у пациент с ОКС.

Не се установяват разлика в нивата на тестостерона и DHEA-S при пациенти със и без захарен диабет в групата ОКС, но пациентите с диабет имат по-ниско съотношението Т/LH и по-високо К/Д спрямо пациентите без ЗД.

При проследяване на част от пациентите не се установява значима промяна в хормоналните показатели, въпреки тенденцията за леко покачване в нивата на общия тестостерон, докато при моделиране на резултатите се установява статистически значимо повишаване на свТ% с времето и намаляване на DHEA-S.

Обсъждането е построено логично и разглежда резултатите, свързани с нивата на тестостерона и неговите фракции при пациенти с ОКС, връзката със захарния диабет и с нарушенията в глюкозния метаболизъм изобщо, както и с телесното тегло. Проследяването на тестостерона в динамика дава възможност да се направи предположението, че спадането на оТ е свързано с физиологичния стрес, предизвикан от острия сърдечно-съдов инцидент, като се има предвид тенденцията за повишаване на Т в хода на времето, и липсата на корелация на оТ с корелация ИТМ и възрастта.

Интерес представляват резултатите от изследването на DHEA-S при различните групи пациенти и тяхната интерпретация, като са изведени прагови стойности, които напълно изключват наличието на STEMI и такива, които съответстват в 95% на ST-елевация. От друга страна нивата на DHEA-S под долната референтна граница не могат надеждно да предвидят наличието на ST-

елевация, каквито данни има за кортизола, което допълнително предполага, че ниските нива на DHEA-S са по-скоро резултат от хронично състояние, отколкото следствие на ОКС.

Анализът на получените резултати за нивата на SHBG, го очертават като допълнителен рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания при мъже както в периода непосредствено след настъпване на ОКС, така и при стабилна ИБС.

Разгледани са различните хормонални отношения (oT/LH, свТ/LH, oT/oE; свТ/свЕ; К/Д) като метод за оценка на баланса между две хормонални системи в контекста на острия коронарен синдром. Поради факта, че както абсолютните стойности на хормоните, така и хормоналните съотношения демонстрират корелации с клинични и биохимични показатели от една страна, а от друга ароматизационният индекс, изразен чрез съотношението oT/oE, се асоциира по-добре със сърдечно-съдовите рискови фактори, отколкото всеки от показателите поотделно, се потвърждава хипотезата, че изследването на хормоналните оси във тяхното взаимодействие една спрямо друга носи повече информация спрямо всеки показател самостоятелно. Въз основа на това е предложено към обичайните рискови характеристики да се добавят съотношението oT/LH, oT/oE, както и стойността на албумина, предвид асоциациите на въпросните показатели с липидния профил и GRACE скората.

Изводите са представени отделно по различните задачи и конкретно и точно и отразяват в резюме резултатите, свързани с основните и най-важни аспекти на разработката.

Приносите са разделени на такива с научно-практически характер и с потвърдителен характер. Повечето от приносите са оригинални и допринасят за обогатяването на цялостните познания в областта на ролята на андрогените при пациенти с остър коронарен синдром.

Библиографията обхваща 382 литературни източника и отговаря на изискванията като същевременно е достатъчно изчерпателна и съвременна.

Дисертантът има 3 **публикации** във връзка с дисертацията, от които 2 в реферирани списания, 1 участие в научен форум и 1 участие в научен проект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Дисертационният труд на д-р Сави Риналдиев Шишков “АНДРОГЕННИ НИВА ПРИ МЪЖЕ С ОСТЪР И ХРОНИЧЕН КОРОНАРЕН СИНДРОМ” е актуален и правилно структуриран. Дизайнът на отделните проучвания и цялостната постановка на разработката съответстват на поставените цели и задачи. Дисертацията отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗАРСБ), Правилника за прилагане на ЗАРСБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ-Варна за придобиване на образователната 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 присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ на д-р Сави Риналдиев Шишков.

15.01.2023 г.
София

Подпис :
/доц. А.Гатева/