

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Атанас Ангелов Атанасов, д.м.
Ръководител на Първа катедра по вътрешни болести
Медицински университет Варна
Началник на Първа клиника по кардиология с ИКО
при УМБАЛ „Св. Марина” Варна

на дисертационен труд за придобиване на
образователна и научна степен „ДОКТОР“
в Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление 7.1. Медицина,
Научна специалност „Ендокринология”

на тема:

**„Андрогенни нива при мъже с остър и хроничен коронарен синдром”
на д-р Сави Риналдиев Шишков**

редовен докторант към Втора катедра по вътрешни болести,
Факултет Медицина при Медицински университет – Варна
с научен ръководител: проф. д-р Кирил Христов Христозов, дм

Със заповед N: P-109-477/13.12.2022 г. на Ректора на МУ Варна съм избран за член на научното жури и съответно на основание протокол N: 1/20.12.2022 г. съм определен да подготвя становище по процедурата за придобиване на образователната и научна степен „Доктор” с кандидат д-р Сави Риналдиев Шишков.

Кратки данни за професионалното развитие и квалификация на докторанта: д-р Сави Шишков е завършил Медицински университет Варна през 2017 г. От 2017 г. и досега е лекар в УМБАЛ „Св. Марина” Варна. През 2021 г. придобива специалност Ендокринология. От 2018 г. д-р Шишков е асистент във Втора катедра по вътрешни болести при Медицински университет Варна.

Значимост на темата: С развитието на генетиката, биохимията и други свързани с медицината науки се създаде възможност за установяване на непознати механизми участващи в патогенезата на множество заболявания. В последните години се натрупаха доказателства за участие на половите хормони в патогенезата на исхемичната болест на сърцето (ИБС). Въпреки емпиричните данни, че мъжете боледуват по-често спрямо жените в предклимактеричен период и предположенията, че андрогените са една от вероятните причини, категорични научнообосновани доказателства за това не са представени и въпросът остава открит.

По отношение на действието на тестостерона върху сърдечно-съдовата система при болни с коронарна патология има противоречиви данни. От една страна, тестостеронът се свързва с благоприятни ефекти (намаляване размера на инфарктната зона и вазодилатация), но от друга и с неблагоприятни (индуциране на възпаление, активиране на сигналните пътища, свързани с апоптозата). При андроген-субституираща терапия липсват убедителни положителни резултати, а дори се обсъжда проблем свързан с безопасността – съществуват съмнения за по-висок риск от сърдечно-съдови събития при субституиране с тестостерон. Според някои изследователи спадът в нивата на тестостерон по време на острия период на острия коронарен синдром (ОКС) е адаптивен механизъм, осигуряващ по-добра преживяемост. Според други студии е налице повишена смъртност при нисък изходен тестостерон по време на ОКС. Освен тестостерон и другите андрогени и естрогените също имат отношение към сърдечно-съдовата система. Предполага се тяхното участие в патогенезата на атеросклеротичните сърдечно-съдови заболявания. Предвид противоречивите литературни данни за ефектите на андрогените върху сърдечно-съдовото здраве на мъжете тяхното изучаване продължава да бъде актуален научен проблем.

Структура на дисертационния труд: Дисертационният труд на д-р Сави Шишков е оформен според изискванията на 174 страници и е онагледен с 16 фигури и 58 таблици. Дисертацията е добре балансирана и включва въведение и литературен обзор (43 страници), цел и задачи (1 страници), материал и метод (13 страници), собствени резултати (56 страници), обсъждане (22) и изводи и приноси (4 страници). Библиографията съдържа общо 382 източника (5 на кирилица), от които 25% са публикувани през последните 5 години. В автореферата са включени 12 фигури и 25 таблици.

Литературен обзор: Литературният обзор показва отлична осведоменост на автора по темата. Подробно са разгледани: физиологията и патофизиологията при стрес на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос; физиологичната роля на стероидните хормони и въздействието им върху миокарда; свързващият половите хормони глобулин и ролята му в кардиометаболитния синдром. В отделна глава са разгледани различни аспекти от патогенезата на исхемичната болест на сърцето, в които участват половите хормони. Представени са наличните към момента данни за: роля на андрогените в глюкозния метаболизъм; хормоналната адаптация при остър коронарен синдром и значението на тестостерон-заместителната терапия за сърдечно-съдовия риск.

Отделна глава е посветена на т. нар. хормонални съотношения. Все по-често се търси метод, позволяващ едновременно разглеждане на хормоните, за които се предполага, че са във функционална зависимост.

Такъв опит за обективизиране на хормоналните взаимодействия и баланс представляват хормоналните съотношения (индекси), които са показатели за баланса между две ендокринни системи. Въпреки потенциално ценната информация от въпросните индекси, авторът подчертава, че все още не е категорично доказана тяхната стойност в определени клинични ситуации, както и най-удачните математически методи за прилагането им.

Цел и задачи: Дисертантът формулира основната цел на научната разработка като логично продължение на направения литературен обзор: Изследване 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. За постигането на тази цел са са формулирани шест задачи.

Материал и метод: За решаване на поставените задачи в пручването са включени: 105 пациенти - 72 с ОКС и 32 с хроничен коронарен синдром (ХКС). Контролната група включва 35 мъже без данни за ИБС, артериална хипертония, дислипидемия и захарен диабет (ЗД).

Анализираните показатели са: демографски; рискови фактори за атеросклеротична съдова болест; лабораторни показатели - албумин; тестостерон (Т), кортизол; естрадиол (Е); дехидроепиандростерон сулфат (DHEA-S); свързващият половите хормони глобулин (SHBG) и лутеинизиращ хормон (LH). Определени са следните хормонални съотношения: кортизол/DHEA-S; тестостерон/естрадиол; тестостерон/LH и свободен Тропонин/LH. В изследването са използвани три анкетни метода: androtest, HADS и IIEF-5. За интерпретация на данните са използвани съвременни статистически методи.

Резултати и обсъждане: Като най-значими от намерените резултати следва да се отбележат следните:

- Установяват се по-ниски стойности на общия, свободния и бионаличния тестотерон и по-висока честота на хипотестостеронемията при пациенти с ОКС спрямо контроли.
- Пациентите със ОКС със ST-елевация имат значимо по-ниски нива на общия, свободния и бионаличния тестотерон спрямо пациентите с ОКС без ST-елевация на фона на сходни възраст, SHBG и индекс на телесната маса (ИТМ).
- При пациенти със ЗД както в групата ОКС, така и в ХКС се установи по-ниско съотношение общТ/LH спрямо пациенти без нарушения в глюкозния метаболизъм.
- Ароматизационният индекс, изразен чрез съотношението общТ/общЕ, се асоциира по-добре с сърдечно-съдовите рискови фактори, отколкото всеки от показателите поотделно. Изследването на хормоналните оси във

тяхното взаимодействие една прямо друга носи повече информация спрямо всеки показател самостоятелно.

- По-високата стойност на отношението К/Д (кортизол към DHEA-S) се свързва с по-лоша рискова характеристика на пациентите с ОКС (наличие на ЗД, по-голяма възраст).
- Съотношението Т/Е, а не абсолютните нива на андрогените или естрогените, корелират с липидните показатели дори и след корекция спрямо приема на статин в групата на ХКС.
- Установяват се по-ниски нива на общТ при пациенти с ХКС и ЗД спрямо такива без нарушения в глюкозния метаболизъм.
- Нивата на DHEA-S не се влияят от наличието на ЗД при остър и хроничен коронарен синдром.
- В групата на ХКС по-ниските нива на SHBG се свързват с по-лош метаболитен профил на пациентите, а именно с наличието на ЗД и повишени триглицериди.
- Свободният и бионаличният тестостерон отразяват по-добре големината на инфарктната зона (изразено чрез стойността на тропонина) спрямо общия.
- Разликата между двете групи в асоциацията на общТ с ИТМ (липса в ОКС и умерена в ХКС) е в подкрепа на хипотезата, че при миокардния инфаркт са налице допълнителни фактори повлияващи тестостероновата концентрация.
- Основни детерминанти на DHEA-S са възрастта и гломерулната филтрация в групите ОКС и артериална коронарна болест, докато за групата на ХКС това е само възрастта.

На базата на получените резултати и направения анализ д-р Шишков подчертава, че настоящото проучване ясно показва нуждата от провеждане на големи проспективни изследвания, които биха могли да изяснят важни аспекти в регулацията на гонадната функция и екстрагонадните ефекти на стероидните хормони в контекста на исхемичната болест на сърцето.

Приноси: От предложените приноси за най-съществени приемам:

1. Приноси с научно-практически характер:

- За пръв път се изследва зависимостта между DHEA-S и гломерулната филтрация в популация на пациенти с остър коронарен синдром.
- За пръв път се изследва отношението кортизол/DHEA-S при пациенти с остър коронарен синдром.
- За пръв път е доказано различие в съотношението общ тестостерон/LH при пациенти с остър коронарен синдром в зависимост от наличието на захарен диабет.

2. Приноси с потвърдителен характер:

- Потвърждава се асоциацията на DHEA-S с артериалната коронарна болест и захарния диабет.
- Потвърждава се динамиката в нивата на общия тестостерон в първите дни след настъпване на острия коронарен синдром.
- Потвърждава се по-голямата честота на хипотестостеронемията при пациентите със остър коронарен синдром спрямо контроли.

Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд:
Във връзка с дисертационния труд д-р Шишков представя три публикации и едно участие в научен форум.

Критични бележки:

1. Някои от източниците в библиографията не са цитирани по общоприетите правила.
2. Поради използването на множество абривиатури, в определени моменти се създава известен дискомфорт при четене.

Лични впечатления: Набирането на участниците в проучването (пациентите с остър и хроничен коронарен синдром) се осъществяваше в Първа кардиологична клиника, УМБАЛ „Св Марина“. Имах възможността да наблюдавам отблизо процеса на взимане на информирано съгласие, анкетирането на пациента и взимането на кръвните проби. Всичко това се извършваше лично от дисертанта. При болните с остър миокарден инфаркт това се случваше в първите 1-2 денонощия от постъпването им. Д-р Шишков извършваше тези дейности деликатно, с внимание и разбиране към болните, които не винаги в този момент бяха особено колаборативни. На база на впечатленията от съвместната ни работа през последните три години мога да твърдя, че д-р Сави Шишков е млад лекар, който се отличава със сериозен и задълбочен подход към клиничната работа и изследователската дейност. Рекрутираните в проучването болни със сигурност щяха да бъдат много повече, но за съжаление пандемията от Ковид 19 през последните 3 години се отрази на броя хоспитализации на болни с коронарна болест на сърцето.

Заключение: Проведеното от д-р Сави Шишков научно изследване третира актуален проблем в областта на ендокринологията и кардиологията. Дисертационният труд на д-р Шишков отговаря напълно на изискванията за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“. Това ми дава основание уверено да предложа на уважаемото научно жури да гласува положително за присъждане на научната степен „Доктор“ на д-р Сави Шишков.

Варна, 09.01.2023

Доц. д-р Атанас Ангелов, дм

