

До Председателя на Научно жури,  
назначено със заповед на Ректора на  
Медицинския университет-Варна  
№ Р-109-477 /13.12.2022 г.

## РЕЦЕНЗИЯ

**От проф. Борислав Георгиев Георгиев**  
**Началник на Клиника по кардиология към Национална кардиологична болница**  
**член на жури за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“, определено**  
**със заповед на Ректора на Медицинския университет-Варна**  
**№Р-109-477 /13.12.2022 г**

**Относно:** дисертационен труд на д-р Сави Риналдиев Шишков, редовен докторант във Втора Катедра по Вътрешни болести, УС по Ендокринология, Медицинския университет-Варна, с тема на дисертационния труд  
“*Андрогенни нива при мъже с остър и хроничен коронарен синдром*”,  
с научен ръководител проф. Кирил Христозов, дм  
и научен консултант доц. Мила Бояджиева, д.м.  
област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.  
Медицина, по докторска програма „Ендокринология“.

Представените от д-р Сави Риналдиев Шишков документи – дисертационен труд, автореферат и допълнителни документи са в съответствие с изискванията на регламента за придобиване на ОНС „Доктор“ и правилника на Медицински университет - Варна. Не откривам пропуски в представената документация.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси с кандидата.  
Всички представени материали са прецизно подредени и описани.  
Няма данни за плагиатство.

### **Кратки биографични данни**

Д-р Сави Риналдиев Шишков е роден през 1991 г. в гр. Варна. Завършва с отличен успех гимназия с преподаване на чужди езици „Йоан Екзарх“, гр. Варна през 2010 г. Завършва медицина в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна а през 2022 – магистратура по здравен мениджмънт. От 2017 г. до 2021 г. специализира ендокринология в УМБАЛ “Св. Марина“ като през 2021 г. придобива специалност. През 2018 г. е избран и до момента е асистент по ендокринология във “Втора катедра по вътрешни болести”, МУ- Варна „Проф. Д-р Параскев Стоянов”.

През м.08.2019 г. е зачислен за докторант към Втора катедра по вътрешни болести, УС по „Ендокринология и болести на обмяната“.

Членува в Българско дружество по ендокринология и Европейското дружество по ендокринология. Участва с Проект N 19017 по „Фонд Наука“ на тема: *Динамика в Серумни нива на мъжки полови стероиди при мъже след остър коронарен синдром* с ръководител доц. А. Ангелов.

Специализирал е в университетски медицински център Лайден, Холандия на тема *Лечение с растежен хормон, преход на пациенти от грижи за деца към грижи за възрастни*.

Владее Немски и Английски езици.

### **Значимост на темата**

В последните години се натрупаха редица данни за участие на половите хормони в патогенезата на 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 за действието на тестостерона върху сърдечно-съдовата система при болни с коронарна патология има противоречиви данни. Обсервационни проучвания показват връзка между ниските ендогенни нива на тестостерона и смъртността при ИБС. От друга страна, при андроген-субституираща терапия липсват надеждни данни за положителни резултати, а дори се обсъжда проблемът, свързан с безопасността, т.е. съмнения и за по-висок риск от сърдечно-съдови събития при субституиране с тестостерон (Т).

Предложена е хипотеза, че спадът в нивата на Т по време на острия период на острия коронарен синдром (ОКС) е адаптивен механизъм, осигуряващ по-добра преживяемост. За разлика от това, редица изследователи представят данни за повишена смъртност при нисък изходен тестостерон по време на ОКС.

Освен Т, другите андрогени (DHEA-S) и естрогените също имат отношение към сърдечно-съдовата система. Предполага се тяхното участие в патогенезата на атеросклеротичните сърдечно-съдови заболявания.

Темата на дисертационния труд е изключително интересна и актуална и е сред неизяснените проблеми в съвременната кардиология.

### **Структура на дисертационния труд:**

Научният труд на д-р Сави Риналдиев Шишков е оформен на 174 страници според изискванията и съдържа въведение, литературен обзор, цели и задачи, методи, резултати, обсъждане, заключение, изводи, приноси и библиография. Дисертационният материал е онагледен с 58 таблици и 17 фигури.

**Въведението** е на 2 стр. **Литературният обзор** е представен на 37 страници показва добрата осведоменост на автора по отношение на хипоталамо-хипофизо гонадна ос и взаимодействието между хипоталамо-хипофизо-гонадна (ХХГ) и хипоталамо-хипофизо-адренална оси (ХХА); физиологичната роля на стероидните хормони – системни ефекти и въздействие в миокардна. Дисертантът дефинира накратко що е коронарна артериална болест и нейните видове остър коронарен синдром и хроничен коронарен синдром. Обръща внимание на Свързващия половите хормони глобулин (SHBG) и аспекти от патогенезата на ИБС, свързана с половите хормони - роля на тестостерона при ИБС, и на естрогените при атеросклероза, както и на ефектите на тестостерон върху гладката мускулатура на коронарните съдове, мъжкия хипогонадизъм и ИБС, тестостерона и системното възпаление, DHEA/S и ИБС, DHEA-S и ХБЗ. Обсъдени са темите за Андрогени и глюкозен метаболизъм - Индекс на телесна маса и тестостерон, DHEA-S и глюкозен метаболизъм, Естрогени и ССЗ и тяхното влияние върху гладката мускулатура на коронарните съдове и върху атеромните плаки. Представена е ролята на естрогените при затлъстяване при мъжа и хормонална адаптация при острия коронарен синдром - активация на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос, андрогени и ОКС. Представени са данни за Тестостерон-заместителната терапия като сърдечно-съдов риск и хормонални съотношения - Кортизол към DHEA-S, Тестостерон към естрадиол, Индекс на андрогенна чувствителност (тестостерон към LH). Обзорът представя погледа на ендокринолога към сърдечно-съдовия риск. Дисертантът показва много добра информираност по темата на дисертацията.

На базата на литературния обзор авторът трасира основата на неговата научно-изследователска разработка.

**Библиографията** съдържа 382 цитирани заглавия, от които 5 на кирилица и 378 на латиница. Цитация 33 не изписана правилно, вероятно пълният текст е на кирилица и списанието трябва да бъде *Ендокринология*; авторите на цитации 43, 208 и 252 не са изписани правилно.

Д-р Сави Риналдиев Шишков си поставя за **цел** на своята изследователска работа да изследва ролята на андрогенните хормони при адаптацията към остър коронарен синдром, както и за развитието на сърдечно-съдова болест при мъже със остър и хроничен коронарен синдром.

За постигане на целта си поставя следните **задачи**:

1. Да се изследва оста хипофиза-гонади чрез измерване стойностите на общия тестостерон, изчисления свободен тестостерон, лутеинизиращия и фоликулостимулиращия хормон при болни с остър и хроничен коронарен синдром и при здрави контроли.

2. Да се изследват разликите и потърсят корелациите в съотношенията ДНЕА-S/кортизол; тестостерон/LH; тестостерон/естрадиол при здрави и при болни с остър и хроничен коронарен синдром.

3. При пациентите с исхемична болест на сърцето да се изследват разликите в хормоналните показатели между подгрупите със и без захарен диабет.

4. Да се проследи динамиката на половите хормони след настъпване на ОКС.

5. Да се изследва зависимостта между тежестта на острия коронарен синдром и други клинични, антропометрични и параклинични показатели и нивата на стероидните хормони в серума на пациенти с остър коронарен синдром в острия период.

6. Да се извърши скриниране за хипогонадизъм, съчетан с тревожност и депресия, и еректилна дисфункция, при настъпване на ОКС и на шестия месец от събитието.

**Методичен подход:** Изследвани са 105 пациенти, на средна възраст 56.75 г. (36-70). От тях 72 са с ОКС и 32 са с ХКС. За периода на проучването са включени 35 контроли на средна възраст 54.22 г.

Включените пациенти са разпределени в следните пет групи:

1. Пациенти с остър коронарен синдром, включващ STEMI, NSTEMI, НАП – *група „ОКС“*.
2. Пациенти със стабилна исхемична болест на сърцето – *група „ИБС“*.
3. Обединени са ОКС и ХКС в една сборна група – *група на болните с артериална коронарна болест, „АКБ“* (групата е съставена по общия признак за наличие на артериална коронарна болест, независимо дали коронарният синдром е остър или хроничен).
4. Пациенти от групата ОКС, проследени най-малко 6 месеца след настъпване на острия сърдечно-съдов инцидент.
5. Групата на контролите бе от пациенти без сърдечно-съдови заболявания.

**Статистическият анализ включва:**

- Вариационен анализ – изчисляване на средна величина и
- Стандартно отклонение за количествени променливи;
- Параметричен анализ – t – критерий на Student за сравняване на средни величини от зависими (Paired t-test) и независими извадки (Independent t-test) с нормално разпределение;
- Непараметричен анализ за сравняване на медиани (Mann-Whitney);
- Дисперсионен анализ (ANOVA) – за определяне наличието на даден ефект чрез оценяване на дисперсията, свързана с ефекта и сравняването ѝ с дисперсията, дължаща се на чиста случайност. Бяха използвани и post-hoc тестове на Sheffe и Games-Howell;
- За данни с липсващо нормално разпределение бе използван непараметричен анализ на Kruskal-Wallis, с последващи серийни тестове на Mann-Whitney с корекция на Бонферони;
- Корелационният анализ на Spearman и Pearson са използвани за търсене на асоциация между променливите в зависимост от нормалността на разпределението.

- Еднофакторен и многофакторен регресионен анализ – за изучаване на функционална зависимост между две и повече величини (зависима и независима/-и величини)
- Графичен анализ – за онагледяване на изучаваните явления (линейни, стълбови, кръгово-секторни, фигурни диаграми). Използваните конкретни анализи са посочени в съответните раздели на дисертацията.

*Ограничения в изследването:*

Проспективното проследяване не е осъществено при всички предвидени пациенти поради ограниченията, наложени от извънредната двугодишната COVID-19 епидемична обстановка.

**Резултати:** Получените резултати на д-р Сави Шишков са изложени прилежно на 64 страници от дисертационния труд. Резултатите са добре онагледени. Получените резултати отговарят на поставените цели на изследването. Подбора на изследваните, множеството адекватно приложени статистически методи правят резултатите сравними с тези от литературата. Това от своя страна прави изводите достоверни. Впечатлен съм от големия брой изследвания и свободното боравене на дисертанта с получените резултати. Темата през погледа на ендокринолога е впечатляваща и допълваща кардиологичните разсъждения.

**Обсъждането на резултатите** е представено на 21 страници и анализира получените данни и сравнява, където е възможно, с други публикации по темата. Обсъждането е направено компетентно, на добър професионален език, с добро познаване на материята. Тук дисертанта умело е използвал литературните данни и собствените резултати. Направените изводи от една страна дават яснота на обсъжданите в литературата проблеми, а от друга поднася приемливи обяснения за разнопосочността на някои от данните представени в литературата. По този начин, в приносен смисъл, прави мост между редица изследвания противоречащи си на пръв поглед и дава възможност за нов прочит на някои моменти от обсъждания проблем за гонадната функция при ИБС.

**Заклучението** на 2 стр. обобщава получените резултати, но и трасира възможни бъдещи научни изследвания.

**Изводи:** Д-р Сави Шишков предлага 23 извода. Те произлизат от поставените задачи и от проведеното изследване.

По **задача 1:** Да се изследва оста хипофиза-гонади чрез измерване стойностите на общия тестостерон, изчисления свободен тестостерон и лутеинизиращия хормон при болни с остър и хроничен коронарен синдром и при здрави контроли.

1. Установихме по-ниски стойности на общия, свободния и бионаличния тестостерона и по -висока честота на хипотестостеронемията при пациенти с ОКС спрямо контроли.

2. Пациентите със ОКС със ST-елевация (STEMI) имат значимо по-ниски нива на общ, свободен и бионаличен тестостерон спрямо пациентите с ОКС без ST-елевация (NSTEMI и NAPI) на фона на сходни възраст, SHBG и ИТМ.

3. Няма различие в нивата на LH между трите изследвани групи (ОКС, ХКС, контроли)

По **задача 2:** Да се изследват разликите и потърсят корелациите в съотношенията DHEA-S/кортизол; тестостерон/LH; тестостерон/естрадиол при здрави и при болни с остър и хроничен коронарен синдром.

1. Ароматизационният индекс зависи както от ИТМ, така и от наличието на ST-елевация, като е по-нисък в групата STEMI.

2. 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.

3. При пациенти със ЗД, както в групата ОКС, така и в ХКС се установи по-ниско съотношение оТ/ЛН спрямо пациенти без нарушения в глюкозния метаболизъм.

4. В групата на ОКС по-високото съотношение оТ/ЛН се асоциира и с по-висока стойност на HDL холестерола дори и след коригиране спрямо приема на статин.

5. По-високата стойност на отношението К/Д се свързва с по-лоша рискова характеристика на пациентите с ОКС (наличие на ЗД, по-голяма възраст).

**По задача 3:** При пациентите с исхемична болест на сърцето да се изследват разликите в хормоналните показатели между подгрупите със и без захарен диабет.

1. Тестостероновите нива и честотата на хипогонадизма не се различават в зависимост от наличието на захарен диабет в групата ОКС при различни ИТМ и възраст в групите ОКС и ХКС.

2. Установяват се по-ниски нива на оТ при пациенти с ХКС и захарен диабет спрямо такива без нарушения в глюкозния метаболизъм.

3. Нивата на DHEA-S не се влияят от наличието на ЗД при остър и хроничен коронарен синдром.

4. В групата на ХКС по-ниските нива на SHBG се свързват с по-лош метаболитен профил на пациентите, а именно с наличието на ЗД2 и повишени триглицериди.

**По задача 4:** Да се проследи динамиката на половите хормони след настъпване на ОКС.

1. При математическо моделиране установихме тенденция за повишаване на нивата на процентната стойност на свободния тестостерон и DHEA-S за период от 6 месеца след настъпване на ОКС.

2. наблюдава се тенденция за покачване на стойността на общия тестостерон в хода на времето след настъпване на ОКС.

**По задача 5:** Да се изследва зависимостта между тежестта на острия коронарен синдром и други клинични, антропометрични и параклинични показатели, от една страна, и нивата на стероидните хормони в серума, от друга, при пациенти с остър коронарен синдром, в острия период.

1. Свободният и бионаличният тестостерон отразяват по-добре големината на инфарктната зона (изразено чрез с-та на тропонина) спрямо общия.

2. Разликата между двете групи в асоциацията на оТ 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.

3. Основни детерминанти на DHEA-S са възрастта и гломерулната филтрация в групите ОКС и АКБ, докато за групата на ХКС това е само възрастта.

4. В групата ОКС се установи асоциация между нивата на SHBG и оТ, чернодробните ензими, възраст и нивата на триглицеридите.

5. SHBG е подходящ параметър, отразяващ и допълващ рисковата характеристика на болни с ОКС.

6. Установява се негативна корелация между нивата на албумина и рисковата х-ка на болните, изразена чрез GRACE скор.

7. Чрез стойностите на SHBG, DHEA-S и албумина в първите 48 ч. след настъпване на ОКС би могло да се определи 22.9% от вариациите в GRACE скор.

**По задача 6:** Да се извърши скриниране за хипогонадизъм, съчетано с тревожност и депресия, и еректилна дисфункция, при настъпване на ОКС и на шестия месец от събитието.

1. В групата на ОКС установихме по-висок резултат от androtest при по-ниски нива на DHEA-S както и при по-високи нива на отношението кортизол/DHEA-S. Такава асоциация е описана за пръв път в литературата, значението не би могло да бъде изяснено с наличните данни.

2. Резултатът от PEF-5 демонстрира негативна асоциация с HADS сбора за тревожност и позитивна асоциация с androtest при пациенти с ОКС.

**Приноси:** Приносите са 7, разделени в две групи - с *научно-практически характер* (4) и с *потвърдителен характер* (3) и са важни за клиничната практика.

**Приноси с научно-практически характер:**

1. За пръв път се изследва зависимостта между DHEA-S и гломерулната филтрация в популация на пациенти с остър коронарен синдром.
2. За пръв път се изследва отношението кортизол/DHEA-S при пациенти с остър коронарен синдром.
3. За пръв път е доказано различие в съотношението общ тестостерон/LH при пациенти с остър коронарен синдром в зависимост от наличието на захарен диабет.
4. Въз основа на получените резултати са определени допълнителни рискови характеристики при пациенти с ОКС.

**Приноси с потвърдителен характер:**

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

**Авторефератът** е представен на български език, съдържа 80 страници и отразява написаното в дисертационния труд. Той е издържан според изискванията.

**Публикации:** Във връзка с дисертационния труд авторът представя 3 пълнотекстови публикации в списания и 1 представяне на научен форум.

**Заключение:** Оценявам работата на д-р Сави Риналдиев Шишков на тема "Андрогенни нива при мъже с остър и хроничен коронарен синдром" като интересна в научно отношение и важна за клиничната практика. Считаю, че този дисертационен труд отговаря на изискванията за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ залегнали в Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за развитие на академичния състав на Медицински университет-Варна. Въз основа на гореизложените достойнства на дисертационния труд на д-р Сави Риналдиев Шишков убедено препоръчвам на членовете на почитаемото Научно жури да гласуват положително за присъждане на д-р Сави Риналдиев Шишков образователната и научна степен „Доктор“.

13.01.2023  
София

Изготвил:

проф. Борислав Георгиев Георгиев, дм