

До Председателя на научно жури,
определено със заповед №Р-109-477/13.12.2022г.
на Ректора на Медицински университет – Варна
и на основание Протокол № 1/20.12.2022г

СТАНОВИЩЕ

от доц. Мира Валентинова Сидерова, д.м.
научна специалност – Ендокринология
доцент към УС „Ендокринология“, Втора катедра по вътрешни болести, МУ-Варна

на дисертационен труд

на д-р Сави Риналдиев Шишков, докторант в редовна форма на обучение, на тема „Андрогенни нива при мъже с остър и хроничен коронарен синдром“ за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ в професионално направление 7.1. Медицина, по докторска програма „Ендокринология“

с научен ръководител: проф. д-р Кирил Христов Христозов, д.м.

1. Общо представяне на процедурата

Представеният комплект материали съответства на изискванията на процедурата за придобиване на ОНС „доктор“ съгласно Правилника на МУ – Варна и включва всички необходими документи.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Сави Шишков е роден през 1991 г. в гр. Варна. Завършва ГПЧЕ „Йоан Екзарх“ с изучаване на немски език през 2010 г. и Медицина в МУ-Варна през 2017 г. От 2017 г. до 2021 г е специализант в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната към УМБАЛ „Св. Марина“, Варна с придобита специалност по Ендокринология през 2021 г. От 2018 г. след конкурс е назначен като асистент по Ендокринология в МУ-Варна към Катедра „Вътрешни болести“, УС по „Ендокринология“, преподава на студенти по медицина българо- и англоезично обучение. От 2019 г. е редовен докторант в същата катедра. През 2021 г. д-р Шишков провежда допълнителна специализация в университетски медицински център Лайден, Холандия с фокус лечение с растежен хормон, преход на

пациенти от грижи за деца към грижи за възрастни. Владее английски и немски езици, член е на Българското и на Европейското дружество по Ендокринология.

3. Актуалност на темата

Сърдечно-съдовите заболявания, в т.ч. и острият и хроничен коронарен синдром са социално значими здравни проблеми в световен мащаб. Малко известна е ролята на андрогените при мъжете, преживели остър и хроничен коронарен синдром, която е обект на научното търсене на дисертационната работа на д-р Сави Шишков.

Въпреки емпиричните данни, че мъжете боледуват по-често спрямо пременопаузалните жени и предположенията, че андрогените са една от вероятните причини, категорични научнообосновани доказателства за това няма и въпросът остава открит. По отношение за действието на тестостерона върху сърдечно-съдовата система при болни с коронарна патология има противоречиви данни – от благоприятни ефекти до данни за по-висок риск от сърдечно-съдови събития при субституиране с тестостерон. От друга страна нивата на тестостерона се променят при някои състояния, идентифицирани като рискови за атеросклероза - затлъстяване, метаболитен синдром и захарен диабет. В патогенезата на атеросклеротичните сърдечно-съдови заболявания се предполага участието и на други андрогени (DHEAS) и на естрогените. В този смисъл подбраната тема на дисертационната работа е изключително актуална.

4. Оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 174 страници, онагледен е с 58 таблици и 16 фигури и е добре оформен в следните основни раздели: Заглавна страница (1 страница); Съдържание (3 страници); Използвани съкращения (2 страници); Въведение (2 страници); Литературен обзор (35 страници); Цел и задачи (1 страница); Методи (13 страници); Резултати (57 страници); Обсъждане (22 страници); Заключение, изводи и приноси (6 страници); Използвана литература (31 страници). Библиографската справка съдържа 400 заглавия, от които 4 на кирилица и 396 на латиница.

5. Структура на дисертационния труд

Литературният обзор е много добре структуриран и включва актуална информация за физиологията и патофизиологията на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос и ролята на стероидните хормони, включително и ефектите им върху миокарда. Разгледани са епидемиологията, етиологията и патогенезата на артериалната коронарна болест и различни аспекти от патогенезата на ИБС, свързана с половите хормони. Подробно са описани натрупаните до момента данни за хормоналната адаптация при острия коронарен синдром (ОКС). Докторантът представя задълбочен анализ на връзките: андрогени и глюкозен метаболизъм, естрогени и ИБС, свързващ половите хормони глобулин (SHBG) и кардиометаболитен синдром, както и на различни хормонални

съотношения. Докторантът познава отлично състоянието на проблема и е представил творческа оценка на анализирания литературен материал.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана, а именно да се 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 изпълнението на целта са поставени 6 конкретни **задачи**, добре формулирани и възможни за изпълнение.

Участници и методи:

За целите на настоящата дисертация д-р Шишков подбира 105 мъже, на средна възраст 56.75 г. (36-70 г), хоспитализирани в кардиологичните клиники на УМБАЛ „Св. Марина“ Варна. Включващите и изключващи критерии са адекватни на целта и дизайна на проучването. Клиничните, лабораторни, инструментални и анкетни методи на изследване са оптимално подбрани. Използван е адекватен статистически анализ - дисперсионен анализ (ANOVA); вариационен и корелационен анализ, параметричен анализ – за сравняване на средни величини от зависими и независими извадки с нормално разпределение, както и непараметричен анализ за сравняване на медиани.

Резултати и обсъждане:

Резултатите от проучването са представени коректно в **6 раздела**, добре онагледени в табличен и графичен вариант, придружени с адекватен и обективен коментар.

Първият раздел представя клиничните характеристики на различните групи пациенти и междугруповите разлики, свързани със сърдечно-съдовите заболявания и сърдечно-съдовия риск. Подробно са представени данните, вкл. и таблично от клинично-лабораторните изследвания и е извършен сравнителен анализ на показателите между различните групи пациенти. Статистически значимо по-висок ИТМ се открива в групата на хроничния коронарен синдром (ХКС) спрямо другите две групи. Популациите на болните с ОКС и ХКС се различават по отношение на относителния дял на диабетиците, както и на относителния брой на тези с известна при постъпването артериална хиертония или ИБС. Представени са и различията в биохимичните показатели и показателите на ПКК със значимо по-високи нива на LDL-холестерола, общия холестерол и левкоцитите при ОКС.

Вторият раздел разглежда хормоналните показатели при лицата с ОКС, ХКС и контролите. Значимо по-висока стойност на оТ и свТ, биоТ и ДНЕА-S се отчита при контролите спрямо другите две групи (ХКС и ОКС). Мъжете с ОКС имат значимо по-ниска стойност на отношенията оТ/оЕ и свТ/свЕ спрямо контролите, както и по-висок сутрешен серумен кортизол и по-ниско съотношение оТ/ЛН.

Третият раздел е посветен на анализа на хормоналните показатели при мъжете от групата на ОКС. Докторантът установява значимо по-ниско ниво на оТ, свТ и биоТ в групата на STEMI спрямо NSTEMI и НАП. Ароматизационния индекс е значимо по-нисък в групата на STEMI спрямо NSTEMI и НАП. При сравняване на STEMI с контролите, д-р Шишков открива и допълнителни различия освен вече споменатите, а именно в нивата на свТ и отношението свТ/свЕ. В групата на диабетно болните с ОКС се урегистрира по-ниско съотношение оТ/LH и по-високо К/Д спрямо пациентите без ЗД. Интересни са резултатите от динамичното проследяване на андрогените при ОКС. Наблюдава се тенденция за покачване на стойността на оТ без достигане на статистическа значимост, но такава се установява в повишаване на свТ% с времето и намаляването на DHEA-S.

Четвъртият раздел представя резултатите от хормоналния анализ при мъжете с ХКС, при които се установява статистически значима разлика в нивата на оТ, свТ, биоТ, SHBG и свЕ% между пациенти със и без захарен диабет.

Петият раздел анализира хормоналните нива и разликите им между групата на контролите и всички пациенти с артериална коронарна болест – АКБ (ХКС+ОКС). В групата на АКБ се отчитат значимо по-ниски нива на андрогените и по-високи нива на кортизол спрямо контролите. От анализа на корелационните зависимости, интерес представлява взаимовръзката между оТ и наличието на ЗД, SHBG и ЗД, както и негативната връзка между свТ и ИТМ.

В шестия раздел са разгледани резултатите от изследваните хормони, клинични и биохимични показатели при контролите. В тази група на здрави мъже се установява положителна асоциация между естрадиола и възрастта, и отрицателна между някои андрогени (DHEA-S, биоТ%) и възрастта.

Обсъждането е задълбочено, обобщава получените данни в контекста на съвременните схващания по проблема и ги сравнява с резултати на други колективи. Прави впечатление самокритичността на докторанта, посочващ някои ограничения/недостатъци на дисертационния труд.

Изведените двадесет и три **изводи** са в съответствие с получените резултати и следват поставените в дисертационния труд задачи.

Приносите на дисертационния труд са разделени в две категории: с научно-практически и с потвърдителен характер. Някои от приносите са категорично новаторски за България.

Автореферат и публикации, свързани с дисертационния труд

Авторефератът е напълно достатъчен като съдържание и качество за представяне на основните резултати, постигнати в дисертацията. Докторантът е приложил към документацията 3 на брой пълнотекстови публикации, свързани с дисертационния труд. Приложеният списък отговаря на изискванията за придобиване на ОНС „доктор“. Дисертационната работа е подкрепена от научен проект „Динамика в серумни нива на

мъжки полови стероиди при мъже след остър коронарен синдром“ – финансиран от Фонд „Наука“ на МУ – Варна от 2020 г.

6. Критични забележки и препоръки.

Нямам критични забележки и препоръки към проведеното научно изследване и предоставените ми материали.

В заключение, рецензираната от мен дисертация, посветена на актуална и социално-значима тема, отразява задълбочен и стойностен труд, впечатляващ със прецизната си статистическа обработка. Считаю, че разработката отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за неговото прилагане и Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Варна за придобиване на научна и образователна степен „доктор“ и гласувам **положително** за присъждане на тази степен на д-р Сави Риналдиев Шишков.

11.01.2023г.

гр. Варна


Доц. д-р Мира Сидерова, д.м.