

Рецензия

от проф. д-р Йорданка Великова Узунова, дмн  
УМБАЛ „Царица Йоанна“ – ИСУЛ, гр. София  
Клиника по Урология с извършване на специфична  
дейност по Андрология

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“

Професионално направление 7.1 Медицина,

Научна специалност: „Урология“

Докторска програма

Автор д-р Стоил Николаев Томов

Форма на доктурантурата Редовна

Катедра по Урология и Обща медицина, МФ, МУ - Пловдив

Тема: **ОЦЕНКА НА ДИНАМИКАТА В СПЕРМАЛНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ МЪЖЕ С ВАРИКОЦЕЛЕ И ИНФЕРТИЛИТЕТ СЛЕД ЛЕЧЕНИЕ С ХРАНИТЕЛНА ДОБАВКА**

Научни ръководители: проф. д-р Иван Дечев, дм , МУ Пловдив

проф. д-р Пепа Атанасова, дм, МУ Пловдив

Представеният комплект материали на хартиен носител е в съответствие с чл.70 (1) от I. Раздел. Придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ и научна степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“ в МУ-Пловдив; Правилник на МУ-Пловдив от 28.01.2021 г

**Кратки биографични данни за докторанта**

Д-р Стоил Николаев Томов е роден на 08.03.1991 година. Завършил е Френска езикова гимназия „Антоан дьо Сент – Екзюпери“, гр. Пловдив през 2010 година. Същата година става студент по медицина в Медицински университет гр. Пловдив и придобива образователно-квалификационна степен „Магистър“ по медицина през 2016 г.

Към момента е зачислен като редовен докторант към катедра „Урология и Обща медицина“ на Медицински факултет, МУ - Пловдив. От студентските години проявява повишен интерес към урологията и областта ѝ андрология. Владее отлично английски и френски езици. Притежава компютърна грамотност и музикални умения, придобити от участие от 1994 г. до 2004 г. в Хор на малките момчета – гр. Пловдив.

Дисертационният труд е написан на 189 стандартни машинописни страници. Онагледен е с 27 фигури, 21 таблици и 3 приложения. Цитирани са 293 литературни източника, от които 287 са на латиница и 6 на кирилица.

## **Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи**

Терминът “андрология” за пръв път е възприет в медицината и литературата през 1951 г. Днес андрологията се приема за медицинска дисциплина, базирана на принципите на доказателствата. Тя дава отговори и обяснения за едни от най-важните патологични прояви на мъжкия организъм, касаещи човешкото възпроизводство и сексуалните способности - от безплодието до еректилната дисфункция. Решавайки проблемите на мъжкото репродуктивно и сексуално здраве, андрологията гарантира на мъжкия индивид качество на живот като пълноценен член на семейството и обществото. Приблизително половината от нарушенията на бездетните двойки са в резултат на мъжкото безплодие - т. нар. „мъжки фактор“. Проучвания сочат, че в основата на този глобален проблем е влошаването на качеството на спермата под влияние на различни фактори: аномалии в анатомията на мъжките репродуктивни органи, претърпените травми на тестисите, обструкцията на еякулаторните пътища, генетични фактори и такива нарушаващи хода на сперматогенезата и функциите на гаметите, хормоналният дисбаланс, полово предавани инфекции, външни фактори и такива на околната среда.

## **Познаване на проблема**

От всички причини за развитието на мъжки инфертилитет, наличието на варикоцеле е най-честата, при която се провежда оперативно лечение. Първото описание на това състояние датира от първи век, направено от гръцкия лекар Целзий. Дисертантът д-р Томов е представил в обзора (написан на 43 страници) изключително пълно историческия аспект на установяване и хирургично лечение на варикоцеле. Но все още остава дискутабилен въпросът дали е достатъчно само извършването на операция, която значително подобрява мъжката фертилност. Остават ли трайно подобрени сперматологичните показатели или се явява необходимост от включване на различни микроелементи, антиоксиданти, витамини, хранителни добавки след операцията? Това дава отговор на въпроса: актуално ли е това проучване днес – ДА! В литературния обзор са представени много добре многогодишните проучвания на редица автори по въпросите за отклоненията в спермограмата при мъже с варикоцеле, оперативното му лечение и резултатите от него. Обобщени са становищата на автори, проучвали различни влияния върху фертилитета при наличие на варикоцеле като: възрастта на пациентите, начин на живот и вредности като алкохол, прием на анаболни препарати, тютюнопушене, наркотици; професионални вредности и др. Това ми дава основание да приема, че докторантът познава отлично проблема за мъжкия инфертилитет, причинен от варикоцеле, представен в достъпната литература.

## **Методика на изследването**

Чрез разработката на този дисертационен труд авторът прилага и провежда проучвания върху **ефекта от допълнителна терапия** с многокомпонентната хранителна добавка PAPA<sup>®</sup> (включваща девет микронутриента) след варикоцелектомия на пациенти с доказан инфертилитет и отклонения на спермалните показатели.



Целта на тази дисертация е ясно формулирана, като за нейното постигане са поставени 6 реалистични задачи.

## Материал и методи

Изследвани и проспективно проучени са общо 119 пациенти, от които 94 (средна възраст  $31.19 \pm 4.2$  г.) са с Varicocele II и III gr. и 25 пациенти с доказан инфертилитет (средна възраст  $32.64 \pm 4.18$  г.) и приемали плацебо капсули за три месеца. Степента на клиничния стадий е определян според класификацията на Cornud F. et al., (1999) на три степени.

Авторът на проучването проследява две таргетни групи с варикоцеле и една с фертилни проблеми, без варикоцеле.

**Първа таргетна група** пациенти – **48 мъже** (средна възраст  $30.27 \pm 4.45$  г.), които са лекувани от патологията само чрез варикоцелектомия.

**Втора таргетна група** пациенти - **46 мъже** (средна възраст  $29.89 \pm 4.2$  г.), които са оперирани и приемали хранителната добавка PAPA® в продължение на три месеца веднага след проведената интервенция.

**Трета група пациенти** – **25 пациенти** (средна възраст  $29.97 \pm 1.39$  г.) само с доказана намалена фертилност, приемали плацебо.

### Характеристика на хранителна добавка “PAPA®”

Литературният анализ показва, че хранителна добавка PAPA® е много слабо проучена. Няма данни за влиянието и ефекта от приложението ѝ при пациенти с Varicocele след проведено оперативно лечение.

Хранителна добавка PAPA® е предоставена от фирма Vital Concept ООД - София, като съставът и концентрацията са съобразени с препоръчителния дневен прием съгласно регламент (ЕС) 1169/2011 в продължение на три месеца с дневна доза от две капсули. В хода на научната разработка са изследвани и анализирани стандартни физиологични, биохимични и морфологични параметри при проведения спермален анализ, както и допълнителни функционални тестове за виталност, зрялост, компактизация на хроматина, ДНК фрагментация на сперматозоидите, прикрепителната способност и нивото на активност на SOD (*Тест с толуидин блу (ТБ), Тест с хромомицин А3 (ХрА3), Тест с Акридин оранж (АО), Анализ за хиалуронан прикрепителна способност на сперматозоидите. (НВА® тест), ELISA анализ за активност на супероксид дисмутаза (SOD)*) Разработена е софтуерна програма, с цел да улесни отчитането на резултатите от проведените тестове с АО и ХрА3.

Използвани са съвременни, инструментални методики за прецизно отчитане на определени параметри на сперматозоидите в спермограмата. Това е свързано с отлично познаване на възможностите им от страна на дисертанта, както и творческия му подход в практическото им приложение. В този случай той се явява като лекар уролог, а научните му дирения го правят надежден изследовател.

**Статистическите анализи** са осъществени с помощта на софтуерния пакет IBM SPSS, Statistics Ver. 19. Изчислена е общата процентна промяна на резултатите от спермалните показатели и проведените тестове за таргетните групи пациенти, включени в проучването и представени чрез демонстративни таблици и фигури.

### **СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ**

С оглед провеждане и анализиране на прилаганите изследвания дисертантът е създал **подгрупи** при съответно въведените в началото на проучването 3 основни групи. Те са:

- Според възрастта – от 22 до 41 г.
- Според диагнозата – олигоастенозооспермия (ОА), астенотератозооспермия (АТ), олигоастенотератозооспермия (ОАТ).
- Според професионална среда: А - шофьор, седнал, тежък физ. труд, леяр, висока, ниска t°C; В - запрашеност, газ, бои, лакове, пластмаси; С - работа с метали, масла, заварчик; D - без вредности.
- Според вреден навик – тютюнопушене: А - не пуши; В - ½ к./ден; С - 1 к./ден; D - 2 к./ден .

Авторът подкрепя мнението, че Varicocele предизвиква производство на сперматозоиди с абнормален хроматин по отношение на кондензация, компактизация и интегритет, както и ДНК фрагментация и неговото отстраняване променя в положителен аспект някои от параметрите на спермограмата. Още по-чувствителна промяна се регистрира в групата на оперираните пациенти и приемали 3 месеца хранителната добавка – в най-висока степен това е валидно за СК и ПП на сперматозоидите, както и за промяна на сперматозоидния хроматин. Богатите на лизин и интензивно оцветените сперматозоиди, визуализирани чрез теста с АО, показват абнормален интегритет, които след комбинираното лечение значително намаляват. Заедно с това се установява подобрене в ДНК структурата и нарушения в пакетирането на ядрения материал, чрез оцветяване с ТБ. Ефектът от проведеното комбинирано лечение за протаминоното състояние на сперматозоидите установено с ХрАЗ и ДНК фрагментацията чрез АО показват повишаване от съответно 24.10% и 23.63%. При приложените тестове за хиалурон прикрепителна способност на сперматозоидите и активността SOD също е констатиран по-добър ефект при втората в сравнение с първата група пациенти. Подобрието е съответно 10.31% и 6.05%. Позитивна промяна се отчита и при нивото на активност на SOD. Обстойно са проследени и останалите подгрупи пациенти, оперирани и приемали хранителната добавка. Направеното обсъждане от автора е съпоставимо с тезите на много автори, разглеждащи проблемите на варикоцеле и инфертилитет. Приветствам стремежът му към търсене и намиране на начини за подобряване качеството на спермата, което увеличава възможностите на мъжката фертилност и шансовете за забременяване на партньорката. Така прилагането на лечение с варикоцелектомия в комбинация с перорален прием на хранителна добавка PAPA® за най-малко три месеца довежда до промяна на спермообразуването.

Направените шест извода са достатъчно достоверни и значими като резултат от прецизно проведените прегледи, подобрите методи на изследване, приложените оперативни и терапевтични поведения. Отчитам високата здравна култура на д-р Томов,

специалната му подготовка като уролог с насочени интереси в андрологията. Владеенето на чужди езици му дава шанс да следи новостите в тази много деликатна област – нарушенията в оплодителната способност на мъжа. Желанието за създаване на поколение се смята за най-силното чувство, изпитвано от човек и следователно няма място за учудване, че инфертилитетът се приема за един от най-стресогенните фактори в живота на човека.

Научните приноси на дисертанта са представени в два аспекта:

- Приноси с оригинален характер – шест
- Приноси с потвърдителен характер – три.

Те са представени в добре обоснована научна форма.

Получените данни са в резултат на първото у нас системно и задълбочено клинично проучване относно инфертилни мъже с доказано Varicocele II и III gr. лекувани с варикоцелектомия и в комбинация с хранителна добавка PAPA®. Това дава възможност за внедряване в практиката на предложения подход за оперативно лечение и последващо стимулиране на спермогенезата при мъже с варикоцеле, както и оценка на спермограмата с оглед последващо оплождане на партньорката.

Авторът д-р Томов е представил списък на публикациите във връзка с дисертационния труд. Той съдържа пет статии, като първи автор е на четири от тях. Участията му в научни форуми са шест, като първи автор е на 5 от тях, а едно е в Казахстан.

От прегледа на представените материали е категорично ясно, че д-р Томов има необходимата медицинска подготовка при написването на публикациите, борави отлично с чуждата литература и използва правилен български език в практиката си. Считаю, че тези му умения са дали възможността сам да отработи моментите на изследване и написване на дисертационния труд, при правилното ръководство на научните ръководители.

Представеният автореферат е добре структуриран, съдържа необходимите текстови и графични атрибути. Направен е според изискванията на съответните правилници и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията от автора.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Представеният за рецензия дисертационен труд съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в медицинската наука и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ – Пловдив. Представените материали и резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на МУ – Пловдив.

Дисертационният труд показва, че докторантът **д-р Стоил Николаев Томов притежава** задълбочени теоретични знания по медицина, както и професионални

умения по научната специалност **урология**. Със своя търсец дух **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от анализирания по-горе дисертационен труд, автореферат, научни трудове, постигнати резултати и приноси, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди ОНС "Доктор" на д-р Стоил Николаев Томов в докторска програма по урология в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина и научна специалност „Урология“.

27.09.2021 г.

Рецензент:

(Проф. д-р Йорданка Узунова, дмн)

