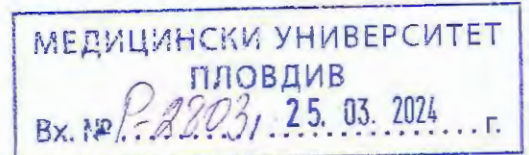


ДО НАУЧНО ЖУРИ,

назначено от РЕКТОР на МУ-Пловдив

със заповед Р-131/11.01.2024 г.



СТАНОВИЩЕ

от

проф.д-р Юлия Николова, ДМ,

катедра Физиология, МФ, МУ-Пловдив

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен(ОНС) „Доктор“

по професионално направление: Медицина,

докторска програма: Физиология на човека.

Автор: **д-р Веселин Атанасов Василев.**

Форма на докторантурата: докторант на самостоятелна подготовка.

Катедра: катедра Физиология при Медицински факултет, Медицински университет - Пловдив.

Тема: *‘Влияние на селективните модулатори на андрогенния рецептор (SARM) върху физическия работен капацитет и някои странични ефекти в експериментален модел’*

Научен ръководител: **проф. д-р Николай Петров Бояджиев, ДМ,** катедра Физиология на Медицински факултет при МУ-Пловдив,

Комплектът документи, представен от д-р Веселин Атанасов Василев, е в съответствие с изискванията, посочени в Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и чл.67 от Регламент за придобиване на ОНС „Доктор“ в Медицински университет – Пловдив.

Д-р Веселин Атанасов Василев е роден в гр. Пловдив на 04.06.1993 г. Средното си образование завършва през 2012 г. в Езикова гимназия ”Пловдив”, профил ”Чуждоезиков”. Придобива квалификация ”Магистър-лекар” през 2018 г. в Медицински университет – Пловдив. След успешно положен конкурс, от 22.01.2019 г. д-р Василев е асистент към катедрата по Физиология при Медицински факултет, МУ – Пловдив. От 15.02.2023 г. д-р Василев е зачислен като докторант на самостоятелна подготовка към катедрата по физиология при МФ,МУ-Пловдив. След успешно издържан изпит, от 01.01.2023 г. има придобита специалност по Физиология на човека. Д-р Василев е член на Българското Дружество по Физиологични науки и Българския Лекарски Съюз, Районна Колегия – Пловдив. Владее английски език (ниво C1) и има компютърна компетентност MS Office: Word, Excel, Power Point SPSS.

Дисертационният труд и представеният автореферат съдържат структурно необходимите елементи, посочени в правилника на МУ-Пловдив, подредени в общоприетата последователност. Дисертацията е написана на 174 страници, добре онагледена с 53 таблици и 90 фигури.

Темата, избрана от д-р Веселин Василев е актуална и основание за това са следните факти:

- Нестероидната група селективни модулатори на андрогенния рецептор(SARMs) е с изразени анаболни и по-слабо изразени андрогенни ефекти;
- Нарастваща е тенденцията за употреба на нестероидни селективни модулатори на андрогенния рецептор(SARMs) не само от трениращи за здраве, но и от професионални спортисти;

- Оскъдна е информацията за ефектите на нестероидната група селективни модулатори на андрогенния рецептор(SARMs) при физическо натоварване;
- Оскъдна е информацията за страничните ефекти на нестероидната група селективни модулатори на андрогенния рецептор(SARMs) при употребата им за дълъг период от време;
- Нараства клиничния интерес към нестероидната група селективни модулатори на андрогенния рецептор(SARMs) поради възможността да се прилагат при лечението на социално-значими заболявания като хипогонадизъм, остеопороза, доброкачествена простатна хипертрофия, кахексия с различна етиопатогенеза, карцином на гърдата, латерална амиотрофична склероза.

Защо д-р Василев е насочил научните си дирения към нестероидната група селективни модулатори на андрогенния рецептор(SARMs) – с изразеното си анаболно действие те имат предимство пред анаболните андрогенни стероиди и е възможно да се избегнат редица техни неблагоприятни странични ефекти.

Литературният обзор е обстоен и изцяло насочен към темата на дисертационни труд. Той се базира на 256 литературни източника, като повечето от тях са от последните десет години. Цитираните български източници са едва шест и това илюстрира ограничената информация по проблема в страната. Литературният обзор актуално отразява дискусията относно химичните структура и механизъм на действие на SARMs, ефектите им върху различните органи и системи, както и наблюдавани техни неблагоприятни ефекти. От друга страна, коментира се включването на SARMs в списъка със забранени субстанции на Световната антидопингова агенция(WADA) поради изразените им анаболни свойства и регистрирането им в различни концентрации в хранителни добавки и евентуалната им употреба както от професионални спортисти, така и от спортуващи за здраве.

Изводите, произтичащи от литературния обзор са логична предпоставка за формиране на **целта** на дисертационния труд. Тя е подчинена на идеята да се проследят ефектите на нестероидните SARMs в комбинация със системно физическо натоварване върху функционални, морфологични и клинично-химични показатели при полово зрели мъжки

плъхове, и паралелно да се регистрират евентуални техни неблагоприятни ефекти.

Задачите, изведени логично от поставената цел, са конкретно обосновани в шест пункта: да се изследват ролята на SARMs за повишаване на аеробната работоспособност, спринтовата скорост и максималната кислородна консумация; ефектите им върху издръжливостта, някои маркери на мускулния оксидативен капацитет и въглехидратната обмяна; концентрациите на лутеинизиращия, фоликуло стимулиращия хормони и тестостерона при субмаксимална тренировка и съчетана с нестероидни SARMs; някои неблагоприятни ефекти на нестероидните SARMs, ефектите върху липиден профил, хематологични и метаболитни показатели, както и промените в генната експресия в *m.gastrocnemius* на миостатин, IGF- 1 и VEGF-A при съчетанието им със субмаксимална тренировка.

Материалът и методите за реализиране на поставените задачи са адекватни и подходящо съобразени с поставените цел и задачи. Научното изследване е проведено на базата на два експеримента. Достойнство на дисертационния труд е броя на използваните експериментални животни - 100 полово зрели мъжки плъхове порода Wistar, отглеждани в индивидуални метаболитни клетки при температура 22-24°C, светло/тъмно цикъл, контролирана влажност и достъп до стандартна храна и вода *ad libidum*, в условия съобразени с препоръките на Европейската комисия за защита и хуманно отношение към лабораторните животни, Декларацията от Хелзинки за етичност в науката и Българските закони и разпоредби за извършване на научни изследвания и експерименти с животни. С цел обучение, преди всеки от експериментите е провеждана сесия с продължителност, която да не предизвиква адаптационни промени. За всеки експеримент, опитните животни са разпределени в по 4 групи. При всеки експеримент опитните плъхове са подложени на дозирано системно субмаксимално натоварване на тредмил. Прилаганите в експериментите вещества са нестероидните SARMs *остарин* и *лигандрол* в доза 0.4mg/kg дневно 5 дни седмично или плацебо. В края на двата експеримента плъховете са декапитирани с гилотина за малки опитни животни след анестезия с Ketamine и Xylazine. Извършени са *антропометрични измервания* – телесна маса, индекс телесна маса, дължина, Lee index, обиколка на корема, тегло на сърце, черен дроб и

напречно-набраздени мускули. Наличието на гликоген е установено в материал от сърце и черен дроб чрез *хистологичната техника PAS-реакция*. Клинико-химичните показатели са изследвани с клинико-химичен анализатор Konelab 60i Thermo Fisher Scientific Vantaa Finland. *ELISA сандвичев имуноензимен метод* е използван за количествено определяне на плазмените нива на лутеинизиращия, фоликуло стимулиращия хормони и тестостерона. Броят на еритроцити, левкоцити и тромбоцити, както и еритроцитните индекси в серума са измерени с *хематологичен анализатор ADVIA 2120i(Siemens Germany)*. Анализът на миогенната експресия е извършен на базата на количествена полимеразна реакция(PCR) в реално време.Измерената експресия на миостатин, IGF- 1 и VEGF-A е изчислена по *метода 2-ΔΔCT*. Използвани са *функционални тестове, индиректна калориметрия и динамометрия* за измерване на максималната спринтова скорост, субмаксимална издръжливост и максимално време до изтощение, както и за максимална кислородна консумация($V_{O_{2max}}$), икономичност на бягане, респираторен квотиент (RQ), енергоразход и сила на захват. *Статистическите методи* - параметричен и графичен анализ, двуфакторен и еднофакторен дисперсионен анализ (two-way ANOVA, one way ANOVA) и Tukey или Games-Howell post hoc тестове. са съобразени с естеството на задачите и дават сигурност за достоверност на данните при $p\text{-value}<0.05$. Приложени са SPSS версия 19.0 и MS Excel 2010.

Собствените **резултати** са описани коректно, онагледени са чрез 53 таблици и 90 фигури и съответстват на поставените задачи. Чрез първия експеримент се изследват ефектите на нестероидния SARM остарин, субмаксималната тренировка и комбинираното им действие. Субмаксималната тренировка има сигнификантно изразен ефект върху коремната обиколка, мускулната маса и силата на захват. Установено е, че остаринът не влияе значимо горе споменанатите параметри. Приложението на остарин, обаче несигнификантно повишава масата на сърцето. Максималното време до изтощение в началото на експеримента е сходно при всички опитни групи. В края на експеримента то нараства сигнификантно при опитните животни на субмаксимална тренировка, но не и при тези, третирани с остарин. Сумаксималната тренировка покзва тенденция на нарастване броя на левкоцитите, но не повлиява броя на тромбоцитите. Приложението на остарин не повлиява броя нито на левкоцитите, нито на тромбоцитите. Кръвнозаханото ниво сигнификантно се понижава от остарин, но не се повлиява значимо от субмаксималната

тренировка. Нито остаринът, нито субмаксималната тренировка повлияват сигнификантно плазмените нива на HDL-холестерола. Фоликулостимулиращият хормон и тестостеронът не променят сигнификантно плазмените си концентрации нито при третираните с остарин, нито при тренираните субмаксимално опитни животни. Установява се сигнификантно нарастване на времето, прекарано в сън при приложението на остарин. Вторият експеримент проследява ефектите на друг нестероиден SARM – лигандрол, както и на субмаксималната тренировка и на комбинираното им действие. Лигандролът не повлиява значително обиколката на корема, чернодробната маса, максималната спринтова скорост, тренировката за издръжливост, максималната кислородна консумация, но сигнификантно повишава респираторния квотиент и времето за сън, и понижава експресията на VGF-A в *m.gastrocnemius*. Лигандролът не повлиява значимо броя на еритроцитите и плазменото ниво на хемоглобина, но сигнификантно повишава стойностите на параметрите, отразяващи липидния профил. Лигандролът не променя значимо плазменото ниво на лутеинизиращия хормон, но се установява изразена тенденция за понижаване това на тестостерона. Резултатите на всички показатели са представени като средна стойност \pm стандартно отклонение на всяка величина.

Чрез **Обсъждането** се анализират резултатите от двата проведени експеримента и се правят добра съпоставимост с други проучвания и практически послания. Д-р Веселин Василев тълкува получените данни с лекота, показвайки свободно боравене с информацията по дискутираната проблематика. Адекватното осмисляне на материята му дава възможност да анализира и синтезира собствените си данни, съпоставяйки ги с обсъжданите такива в коментираните литературни данни. Дисертационният труд е първото по рода си изследване, изучаващо ефектите на нестероидния SARM остарин самостоятелно или в съчетание със субмаксимална тренировка върху икономичността на бягане, максималната спринтова скорост, субмаксималната издръжливост и максималното време до изтощение, максималната кислородна консумация респираторния квотиент и стойностите на енергоразхода. Остарин не променя максималната кислородна консумация – резултат, сходен при приложението на нандролон деканоат, и свързан вероятно с липсата на ефект върху кислород пренасящия ефект на кръвта. Чрез експериментите си, д-р Василев установява, че остарин повишава генната експресия на

миостатин в *m.gastrocnemius* – известен като инхибитор на мускулния радтеж. Д-р Василев предполага тенденцията за негативно повлияване на остарина върху субмаксималната издръжливост да е свързана именно с повишената генна експресия на миостатин. Пониженото кръвнoзахарно ниво при приложението на остарин е в подкрепа на три месечно клинично изследване при 60 възрастни мъже и жени. Остарин не повлиява липидния профил. Д-р Василев търси отговор в различната клетъчна реакция към различните класове нестероидни SARMs. По отношение плазмените нива на гонадотропните хормони, данните са все още противоречиви и са необходими още проучвания за изясняване на точните механизми. Оказва се, коментира д-р Василев, че са необходими още експерименти и по отношение влиянието на оксарина върху времето, прекарано в сън – остаринът го повишава сигнификантно, други нестероидни SARMs и анаболни андрогенни стероиди го нарушават. По отношение на лигандрола, д-р Василев прави заключение, че подобно на ост тарина, и той не е подходящ за подобряване на постиженията в спортове, при които спринтът е основен компонент. Лигандролът сигнификантно повишава стойността на респираторния квотиент по време на теста за максимална кислородна консумация и благоприятно повлиява максималната спринтова скорост.

Изводите, 11 на брой, подробно отразяват представените от докторанта резултати и са в съответствие с поставените задачи.

Приноси: Дисертационният труд е пионерно, представително не само в национален мащаб, проучване за ефектите на нестероидните модулатори на андрогенните рецептори остарин и лигандрол върху показателите на физическия работен капацитет. С научно-приложен характер са и установените от д-р Василев ефекти на гореспоменатите нестероидни SARMs върху субмаксималната издръжливост в условия на субмаксимална тренировка, липидния профил, плазмените нива на гонадотропните хормони, генната експресия на миостатин, както и върху продължителността на съня.

На базата на представения дисертационен труд, както и от лични впечатления, изказвам удовлетворението си от д-р Василев. Той, като докторант и самостоятелна подготовка, е изградил способността да анализира и синтезира научната проблематика, да формулира научни

съждения и да провежда научни експерименти, прилагайки адекватно съответната методология.

Списъкът с публикации по дисертационния труд включва 5 публикации – четири в международни списания и една в национално списание. Д-р Василев има 5 участия в научни форуми – четири в международни и едно в национален.

Заключение: Дисертационният труд на д-р Веселин Атанасов Василев, докторант на свободна подготовка към катедра Физиология при Медицински факултет на Медицински университет – Пловдив, „Влияние на селективните модулатори на андрогенния рецептор (SARM) върху физическия работен капацитет и някои странични ефекти в експериментален модел“ е напълно завършен, методологично издържан, с научно-клинично приложение е и отговаря на изискванията за заемане на научната и образователна степен “ДОКТОР”.

Съвкупността от актуални дискутабилни проблеми, коректните методи на изследване, залегнали в планираната научна разработка, както и формулираните изводи – с научно-приложен характер и със социално значимо звучене са предпоставка да препоръчам убедено на *уважаемото Научно жури* да гласува положително за присъждане на д-р Веселин Василев Образователната и Научна Степен „ДОКТОР“ по докторска програма „Физиология на човека”.



Заличено на основание
Чл.5 §1, б. "В" Регламент (ЕС)2016/679

20.03.2024 г.

(Проф.д-р Юлия Г.Николова, дм

Гр. Пловдив

катедра Физиология, Медицински факултет,
Медицински университет – Пловдив)