

РЕЦЕНЗИЈА
НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „МЕЃУСЕБНА КОРЕЛАЦИЈА
НА НЕСАКАНИТЕ ДЕЈСТВА ВО РАМКИТЕ НА ПОСТ 5 АЛФА РЕДУКТАЗА
ИНХИБИТОРИ СИНДРОМОТ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ КОИ СЕ НА
МЕДИКАМЕНТОЗЕН ТРЕТМАН ЗА БЕНИГНА ПРОСТАТИЧНА ХИПЕРПЛАЗИЈА“;
ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ,
УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП

Со Одлука од 10.11.2020 година, донесена на седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 – Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, формирана е Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација со наслов „Меѓусебна корелација на несаканите дејства во рамките на пост 5 алфа редуктаза инхибитори синдромот кај пациентите кои се на медикаментозен третман за бенигна простатична хиперплазија“, пријавена и изработена од кандидатката м-р д-р Маја Софронијевска-Главинов, во состав:

- проф. д-р – Милка Здравковска, претседател
- проф. д-р Светлана Јовевска - член, ментор
- проф. д-р Александар Ставридис – член, екстерен ментор
- проф. д-р – Емилија Јаневик-Ивановска, член
- проф. д-р – Оливер Станков, член.

Комисијата во наведениот состав го разгледа доставениот материјал и го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

Анализа на трудот

Докторската дисертација со наслов „Меѓусебна корелација на несаканите дејства во рамките на пост 5 алфа редуктаза инхибитори синдромот кај пациентите кои се на медикаментозен третман за бенигна простатична хиперплазија“ од кандидатката м-р Маја Софронијевска-Главинов е презентирани на 207 страници во А4 формат, изработени со компјутерска техника со вообичаен проред. Во истата се вклучени 55 табели и 62 слики. Трудот ги содржи следниве поглавја: Резиме на македонски и англиски јазик, Вовед, Цел на истражувањата, Материјал и методи на работа, Резултати, Дискусија, Заклучоци и Литература.

Во понатамошниот тек од овој извештај е даден краток осврт за секое поглавје од докторската дисертација.

Во **Воведот** кандидатката дава краток осврт за мотивите и пристапот на изработка на докторскиот труд. Во продолжение на тоа се дефинираат основните поими на истражувањето кои ја претставуваат концептуалната база на истражувањето, по што се прикажуваат очекуваните резултати од истражувањето, поврзани со појавата на несакани ефекти од терапијата со 5АРИ. Во докторскиот труд за првпат е анализирана појавата на „Пост 5 АРИ синдром“ кој вклучува еректилна дисфункција (ЕД), намалено либидо и нарушување на расположението кај пациентите со БПХ кои се третирани со андрогени супресори односно 5 алфа редуктаза инхибитори (5АРИ).

Значајноста во појавувањето на пост 5АРИ синдромот се состои во тоа што симптомите во рамките на овој синдром имаат значително влијание и врз квалитетот на живот на пациентите кои се третирани со 5АРИ. Појавата на несаканите ефекти од терапијата со 5АРИ само кај некои пациенти, го наметнува прашањето за одредување на причината за појава на овие несакани ефекти само кај одреден број пациенти.

Од овие причини, а како интерес за изработка на докторскиот труд, кандидатката преку теоретски сознанија добиени преку преглед од достапната литература, детално се осврнува на поврзаноста на овие симптоми како меѓу себе во рамките на пост 5АРИ синдромот, така и со останатите симптоми и показатели на прогресијата на бенигната простатична хиперплазија.

Во овој докторски труд предмет на истражување е појавата на несакани ефекти од терапијата со дугастерид како андроген супресор на конверзијата на тестостерон во дихидротестостерон, кој е активната форма на андроген стероид кој учествува во растот на простатата. Истовремено во докторскиот труд се дава и осврт и на целокупните биохемиските процеси на синтеза на стероидите од холестеролот, последователно нивната биоконверзија во организмот и синтеза на специфични стероиди во адреналниот кортекс, мозокот и простатата. Овој процес е од особена важност за да се утврди на кое ниво делува дугастеридот кај пациентите со БПХ, како би се добил и одговорот кои би можеле да бидат причина за настанување на овие несакани ефекти.

Во натамошниот дел на делот од докторскиот труд врзан за преглед на литературата, кандидатката се осврнува на ембриологијата, растот, анатомијата и физиологијата на простатата и улогата на тестостеронот, дехидроепиандростерон (DHEA) / дехидроепиандростерон-сулфат (DHEAS) и невростероидите со сите нивни биолошки улоги и активности. Исто така, опфатена е и улогата на ензимите 5 алфа редуктаза тип 1 и тип 2 во овие биохемиски процеси. Понатаму детално се опишани етиологијата, епидемиологијата и еволуцијата на бенигната простатична хиперплазија, симптомите, патофизиологијата и анатомските промени кои ги подразбира овој ентитет, како и улогата на рецепторите и изоензимите во настанувањето и прогресијата на болеста.

Кандидатката особено се осврнува на дијагностиката на БПХ, улогата на простата специфичниот антиген (ПСА), неговите карактеристики, серумски вредности и состојби кои доведуваат до негово покачување, како и одредувањето на волуменот на простатата како важен параметар при евалуација на БПХ. Детално е објаснет меѓународниот прашалник за евалуација на симптоми на долен уринарен тракт причинети од БПХ односно IPSS прашалникот и евентуалните компликации од нетретираната БПХ.

Особен осврт кандидатката дава на медикаментозниот третман на БПХ, типовите на лекови и механизмите на нивното делување со акцент на 5 алфа редуктаза инхибиторите за да стаса до детален осврт на појавата на несаканите ефекти од истите односно еректилната дисфункција и нарушувањето на расположението, механизмите на нивно настанување и поврзаноста со биохемиските трансформации на стероидите во организмот. Детално е опишан пост 5АРИ синдромот, времето на неговото објавување и најновите податоци од литературата кои се однесуваат на ова прашање.

По обемниот литературен преглед следуваат **Целите на трудот** каде што се дефинирани прецизно и практично тезите за испитувањето и изработката на истражувањето и тоа:

1. Да се утврди поврзаноста на несаканите дејства од употребата на 5 алфа редуктазите во рамките на пост 5АРИ синдромот односно меѓусебното влијание на еректилната дисфункција и нарушувањата на расположението преку споредување на вредностите од соодветните прашалници (IIEF-5 и PhQ-9) соодветно, пред ординирање на терапијата и во две контролни точки по 6 и 12 месеци терапија,
2. Да се утврди поврзаноста на тежината на симптомите од БПХ со појавата на несакани дејства на 5 АРИ преку споредување на вредностите од соодветните прашалници (IPSS со IIEF-5 и PhQ-9) соодветно, пред ординирање на терапијата и во две контролни точки по 6 и 12 месеци терапија.
3. Да се утврди поврзаноста на несаканите дејства од терапијата со 5АРИ со серумските вредности на тестостерон и дехидроепиандростерон пред ординирање на терапијата и во две контролни точки по 6 и 12 месеци терапија.
4. Да се утврди влијанието на несаканите дејства од 5АРИ односно пост 5АРИ синдромот

врз квалитетот на живот на пациентите со БПХ преку споредување на вредностите од соодветните прашалници (прашање за QoL во IPSS со IIEF-5 и PhQ-9) соодветно, пред ординирање на терапијата и во две контролни точки по 6 и 12 месеци терапија.

Реализацијата на предвидените цели детално се презентирани и објаснета во експерименталниот дел прикажан преку користени **Материјали и методи** и во делот за начинот на обработка на добиените резултати преку статистичка анализа.

Во ова истражување се следени 250 амбулантски пациенти со БПХ во времетраење од 24 месеци од страна на кандидатката во специјалистичка уролошка амбуланта во Универзитетска клиника за хируршки болести „Св.Наум Охридски“ - Скопје. Кандидатката добро ги дефинирала инклузионите и ексклузионите критериуми. Инклузионите критериуми беа:

- возраст од 45 до 70 години;
- IPSS од 12 до 26;
- волумен на простата од 40 до 65 ml;
- ПСА помал или еднаков на 4ng/ml;
- IIEF-5 еднаков или поголем од 22 и
- PHQ - 9 од 0 до 4.

Во критериуми за исклучување на пациенти кандидатката ги опфатила пациентите со:

- терапија за БПХ во претходните 12 месеци;
- невропатии;
- транзиторна исхемична атака;
- терапија со вазоактивни агенци;
- историја на претходно третирани психози и депресији;
- карцином на простата;
- дијабетес мелитус;
- акутно воспаление на простата;
- пациенти кај кои како несакаан ефект од терапијата со 5АРИ се јавува гинекомастијата;
- пациенти кои се на терапија со било кој од лековите со кои дутатстеридот може да има умерена интеракција (carbamazepine, cimetidine, clarithromycin, erythromycin, isoniazid, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, rifabutin, rifampin, кантарион).

Во истражувањето се користени современи методи за анализа на варијаблите кои се добро дефинирани и во нив спаѓаат:

- еректилната функција
- нарушување на расположението (депресивна состојба)
- квалитет на живот
- серумско ниво на тотален тестостерон
- серумско ниво на дехидроепиандростерон сулфат (DHEAS).

Во овој дел кандидатката ги дефинира индикаторите на истражувањето, односно користените прашалници и биохемиски анализи на почетокот на истражувањето и во двете контролни временски точки по 6 и 12 месеци од истражувањето.

Во текот на истражувањето како индикатори за следење на пациентите со 5АРИ во терапијата на БПХ кандидатката ги користи:

- Меѓународен простата симптом скор (IPSS) прашалник за следење на тежината на симптомите на долен уринарен тракт заради БПХ;
- Осмо прашање за оцена на квалитет на живот во IPSS прашалникот;
- Меѓународен индекс за еректилна функција (IIEF-5) прашалник за еректилна функција и
- Меѓународен прашалник за самоevaluација на квалитетот на здравјето и нарушување на расположението (PHQ-9).

Сите прашалници се сензитивни, специфични, стандардизирани, валидирани и официјално преведени на македонски јазик, и се дел од препорачаните дијагностички алатки за следење на БПХ од Македонското уролошко здружение и нарушувањето на расположението од Македонското здружение на психијатри.

Следењето на вредностите на тоталниот тестостерон и дехидроепиандростерон сулфат (DHEAS) е направено со цел да се добие увид за нивното влијание во појавата на несаканите дејства на терапијата со 5АРИ. Сите пациенти се упатени во иста биохемиска лабораторија, со цел да се анализираат серумските вредности на тестостерон и DHEAS. Одредувањето на серумските вредности на овие биомаркери кај сите пациенти е направено на почетокот на истражувањето и во две контролни точки по 6 и 12 месеци од континуиран медикаментозен третман.

Според методологијата на ова истражување, пациентите вклучени во истражувањето се поделени во две групи: контролна група пациенти (n=130) со БПХ кои се третираат со монотерапија со $\alpha 1$ -блокатор (тамсулозин) и испитувана група пациенти (n=120) со БПХ кои се третираат со двојна терапија со $\alpha 1$ -блокатор (тамсулозин) и 5АРИ (дутастерид). Испитувана група е групата што во третманот за БПХ освен алфа1 блокатор се третира и со 5АРИ.

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето е направена во статистичките програми: Statistica for Windows 7.0 и SPSS 17,0. Добиените податоци се прикажани табеларно и графички. Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со:

- просек;
- стандардна девијација;
- минимални и максимални вредности;
- медијална вредност и
- интерквартилен ранк.

Pearson Chi square test, Fischer exact test, Mann Whitney U test, Kruskal-Wallis test се користени непараметарски и Student t-test, Analysis of Variance се параметарски тестови за независни примероци за:

- компарирање на испитуваната група (ИГ) и контролната група (КГ), како и подгрупите (ИГ1, ИГ2) и КГ, во однос на возраста, серумскиот тотален тестостерон (TST) и серумски дехидроепиандростерон сулфат (DHEAS);
- тежината на симптомите на долен уринарен тракт измерена преку меѓународниот прашалник за скорирање (IPSS);
- еректилната функција измерена преку меѓународниот прашалник за еректилна функција (IIEF-5);
- нарушувањето на расположението измерено со прашалникот за самоевалуација на квалитет на здравје (PHQ-9) и прашалник за квалитет на животот (Qol).
- Friedman ANOVA и Wilcoxon Matched pairs непараметарските тестови за зависни примероци се употребени за споредба по групи во трите времиња на:
- серумскиот тотален тестостерон (TST);
- серумски дехидроепиандростерон сулфат (DHEAS);
- меѓународниот прашалник за скорирање (IPSS);
- меѓународниот прашалник за еректилна функција (IIEF-5);
- прашалникот за самоевалуација на квалитет на здравје (PHQ-9) и
- квалитет на живот (Qol).

Spearman коефициент на ранк корелација ги употребивме за анализирање на поврзаноста меѓу:

- меѓународниот прашалник за еректилна функција (IIEF-5) со прашалникот за самоевалуација на квалитет на здравје PHQ-9;

- серумски дехидроепиандростерон сулфат (DHEAS) со меѓународниот прашалник за еректилна функција (IIEF-5);
 - серумски дехидроепиандростерон сулфат (DHEAS) со прашалникот за самоевалуација на квалитет на здравје (PHQ-9);
 - серумскиот тотален тестостерон (TST) со меѓународниот прашалник за еректилна функција (IIEF-5);
 - серумскиот тотален тестостерон TST со прашалникот за самоевалуација на квалитет на здравје (PHQ-9);
 - меѓународниот прашалник за скорирање (IPSS) со меѓународниот прашалник за еректилна функција (IIEF-5);
 - меѓународниот прашалник за скорирање (IPSS) со прашалникот за самоевалуација на квалитет на здравје (PHQ-9);
 - меѓународниот прашалник за еректилна функција (IIEF-5) со прашалник за квалитет на животот (Qol) и
 - прашалникот за самоевалуација на квалитет на здравје (PHQ-9) со прашалник за квалитет на животот Qol.
- Статистичката сигнификантност е дефинирана на ниво на ($p < 0.05$).

Во поглавјата **Резултати и Дискусија** кандидатката прави систематизација на добиените резултати и истите ги дискутира во однос на добиените сознанија за влијанието на видот на терапијата врз појавата на пост 5АРИ синдромот, меѓусебната поврзаност на симптомите во рамките на истиот и нивното влијание на квалитетот на живот забележувајќи дека добиените резултати кореспондираат со податоците од други автори. Во овој дел се укажува дека третманот односно терапијата со 5АРИ влијае на појавување на несакани дејства односно еректилна дисфункција и нарушување на расположението со последователен импакт врз квалитетот на живот на пациентите со БПХ кои се третирани на овој начин.

Првите забележувања на кандидатката во текот на истражувањето се дека по 6 месечна терапија во испитуваната група пациенти третирани со комбинација од тамсулозин и дугастерид е регистриран сигнификантно понизок IIEF-5 скор кај 27 пациенти односно појава на еректилна дисфункција кај овие 27 пациенти третирани со двојна терапија која перзистира и по 12-месечна комбинирана медикаментозна терапија за БПХ ($p < 0,05$). Истовремено по 6 месечна медикаментозна терапија за БПХ кај 26 пациенти од ИГ е забележана појава на пораст на PhQ-9 индексот за просечно 7 бодовни единици што значи појава на различен степен на нарушувања на расположението ($p < 0,05$). Ваквите промени на расположението од една страна се поврзани со појавата на ЕД што се потврди со направените корелациони анализи помеѓу IIEF-5 скорот и PhQ-9 скорот кои според вредноста на Spearman коефициент на корелација покажаа сигнификантни негативни поврзаности, односно идиректни ($R = -0.576$, $R = -0.682$, консеквентно по 6 и 12 месеци терапија), што значи дека со зголемување на IIEF-5 скорот, PHQ скорот се намалува, и обратното.

Со цел да се утврдат карактеристиките на пациентите кои покажаа знаци за еректилна дисфункција како несакан ефект од комбинираната медикаментозна терапија за БПХ, истите се издвоени и анализирани како подгрупа - испитувана група 2. Останатите 93 пациенти кои немаа нарушување на сексуалната функција се анализирани како испитувана група 1 и освен споредбите на овие подгрупи, истите се споредувани и со контролната група. Оваа анализа на двете подгрупи и контролната група потврди дека кај 26 од 27 (96%) пациенти кои пријавиле ЕД, е забележана и појава на нарушувања на расположението. Во истражувањето е потврдена статистичка сигнификантна разлика по однос на квалитетот на живот меѓу трите групи по 6 месеци и по една година од почетокот на терапијата. Оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно полош квалитет на

живот во групата со несакани дејства во однос на КГ ($p < 0.0001$) и во однос на интервентната група без несакани дејства на медикаментозната терапија ($p < 0.0001$). Ова влошување на квалитетот на живот кај пациентите во ИГ 2 се должи на појавата на несакани дејства од комбинираната терапија за БПХ односно од ефектите на дутастеридот.

Серумскиот тотален тестостерон имаше сигнификантно различни вредности меѓу трите групи по 6 месеци ($p < 0.0001$) и по 12 месеци од почеток на терапија ($p = 0.0001$). Во двете контролни точки од истражувањето, пациентите третирани со двојна терапија и со несакани дејства од ИГ 2, имаа сигнификантно пониски вредности на вкупен тестостерон во серум споредено со пациентите од КГ ($p = 0.001$) и сигнификантно пониски вредности споредено со пациентите третирани со двојна терапија без несакани ефекти од ИГ 1 ($p = 0.00001$). Овие резултати одат во прилог на почестата појава на ЕД кај пациентите кои имаат нормални, но блиску до долната граница серумски вредности на тестостерон. Кај нив по терапијата со 5АРИ дојде до намалување на серумските вредности на тестостеронот, што може да биде една од причините за појава на ЕД. Меѓугрупните компарации презентираа сигнификантно пониски серумски вредности на DHEAS на 6 и 12 месеци кај пациентите кои пројавија несакани дејства од терапијата со дутастерид.

Испитуваната корелација помеѓу Скалата за ерекtilна функција и Скалата за самоевалуација на нарушување на расположението по 6 и 12 месеци терапија покажа сигнификантност во ИГ ($p < 0.0001$) што сугерира на заклучок дека некои од пациентите кои примаат двојна терапија имаат појава на одреден степен на ерекtilна дисфункција, но истовремено имаат и одреден степен на депресивни промени на расположението и обратно. Со ова е докажана главната хипотеза на овој докторски труд дека постои меѓусебна корелација и билатерална повратна спрега помеѓу ерекtilната дисфункција и нарушувањето на расположението кај пациентите кои се на терапија со 5АРИ во рамките на пост 5АРИ синдромот.

Како една од причините за појавувањето на несаканите дејства во рамките на пост 5 АРИ синдромот е таа дека со намалување на серумското ниво на DHEAS, IIEF-5 скорот се намалуваше, и обратното. Кај пациентите на двојна терапија за БПХ, при пониски вредности на DHEAS во серум, тежината на ерекtilна дисфункција се зголемуваше, и обратно. Исто така, со намалување на серумското ниво на DHEAS, PHQ-9 скорот се зголемуваше, и обратно. Пациентите на двојна терапија за БПХ со пониски серумски вредности на DHEAS ($< 80 \mu\text{g/dL}$) манифестираа различен степен на депресија. Ова значи дека пациентите кои имаат ниски серумски вредности на DHEAS ($< 80 \mu\text{g/dL}$), а се подложни на дејството на дутастерид (5АРИ) се поподложни на настанување на пост 5АРИ синдром во однос на пациентите лекувани само со тамсулозин.

Согласно со резултатите од анализираната корелација помеѓу IPSS и IIEF-5, сигнификантна корелација меѓу двете скали беше најдена во ИГ по медикаментозен третман во траење од една година ($p = 0.035$). Оваа поврзаност беше негативна, односно индиректна ($R = -0.192$), и покажува дека кај пациентите на комбинирана терапија степенот на ерекtilна дисфункција се намалуваше со намалување на тежината на симптомите од долниот уринарен тракт, и обратно, со што се потврди потхипотезата дека пациентите со потешки симптоми на долниот уринарен тракт можат да развијат одреден степен на ерекtilна дисфункција. Тука влијание има и психолошката компонента кај пациентите кои заради потешките симптоми на долен уринарен тракт, особено ноктуријата, имаат нарушување на расположението и одреден степен на анксиозност кои придонесуваат за намалено либидо и ерекtilна дисфункција. Во таа смисла позитивна, директна корелација беше потврдена во КГ меѓу тежината на симптомите од долен уринарен тракт и скалата за расположение, односно за депресивни симптоми, по 6 месеци ($R = 0.287$, $p = 0.0009$), и 12 месеци терапија ($R = 0.376$, $p = 0.00001$). Тоа значи дека пациентите кои имаат потешки симптоми на долниот уринарен тракт имаат склоност кон одреден степен на ерекtilна дисфункција и нарушување на расположението со што е потврдена втората потхипотеза во овој труд.

Скалата за еректилна функција и прашалникот за Квалитет на живот сигнификантно негативно корелираа меѓу себе во КГ и ИГ по 6 месеци терапија ($p=0.013$, $p<0.0001$), а само во ИГ по 12 месеци терапија ($p<0.0001$). Тоа значи дека пациентите со подобра еректилна функција се позадоволни од квалитетот на живот, и обратно. Со овие резултати е потврдена и третата потхипотеза на овој докторски труд дека појавата на несакани ефекти од терапијата со 5АРИ придонесува за нарушување на квалитетот на живот кај овие пациенти.

Во поглавјето **Заклучоци** кандидатката ги извлекува следните општи заклучоци:

1. Појавата на несакани дејства од терапијата со 5АРИ односно пост 5АРИ синдромот подразбира најчесто еректилна дисфункција, намалено либидо и нарушување на расположението.
2. Терапијата со 5АРИ има негативен ефект врз еректилната функција само кај одреден број пациенти, во овој случај кај 27 од 120 (22,5%) пациенти кои ја примаат оваа фармакотерапија.
3. Нарушената еректилна функција корелира со нарушеното расположение кај пациентите кои се на медикаментозен третман со 5АРИ.
4. Во настанувањето на пост 5АРИ синдромот улога имаат серумските вредности на дехидроепиандростерон и тестостерон.
5. Појавата на несаканите дејства од 5АРИ има влијание врз квалитетот на живот на пациентите со БПХ кои се третирани со оваа група на лекови.

Од изнесените заклучоци изведени се и препораките кои произлегуваат од ова истражување:

1. Пред одредување на видот на третманот за БПХ освен неопходните дијагностички методи за дијагноза на БПХ (биохемиски, радиолошки и клинички) да се одредат и серумските нивоа на тестостерон и DHEAS.
2. Кај пациентите кои имаат ниски нивоа на DHEAS да не се одредува терапија со 5АРИ како би се избегнала појавата на пост 5АРИ синдромот.
3. Доколку и покрај предупредувањето за можна појава на пост 5АРИ синдром пациентот се согласи да ја прима терапијата се препорачува супституција на DHEAS со цел да се компензира неговиот недостаток и да се минимизира можноста за појава на несакани ефекти.
4. Со супституирањето на DHEAS кај пациентите кај кои ќе се појави еректилна дисфункција се избегнува дополнителен третман со ПДЕ-5 инхибитори, кои се често контраиндицирани кај овој тип на популација.

Заклучоците во овој докторски труд ја потврдија улогата на ензимите 5 α редуктази во биохемиските процеси на конверзија на стероидите и синтезата на невростероиди кои имаат антидепресивни и анксиолитични својства. Истовремено е потврдена улогата на единствениот стероид кој примарно се синтетизира во кортексот на надбубрежната жлезда, а на кој немаат влијание 5 α редуктазите, дехидроепиандростерон сулфат.

Објаснувањето дадено во докторскиот труд е дека во услови кога 5 α редуктазите се инхибирани со 5АРИ заради третман на БПХ доаѓа до нарушување и на биосинтезата на овие невростероиди во мозокот. Непроменет останува само DHEAS, кој како што е докажано има директни антидепресивни и когнитивни својства и е воедно познат како невростероид. Следствено на тоа ниските вредности на DHEAS во услови на инхибирана активност на 5 α редуктазите и нарушена биосинтеза на останатите невростероиди доведува до различен степен на нарушувања на расположението.

Од спроведеното истражување во рамките на оваа докторска дисертација се докажува дека овие иницијално ниски вредности на серумски DHEAS се причина за настанување и

на нарушувања на расположението кај пациентите со БПХ кои се на фармакотерапија со 5АРИ. Оттука ова истражувањето покажа дека еректилната дисфункција и нарушеното расположение кај пациентите со БПХ кои примаат 5АРИ како фармакотерапија имаат јасна корелација и заеднички именител.

Во поглавјето **Литература** кандидатката наведува околу 240 референци кои се однесуваат на оваа проблематика. Овој податок уште еднаш ја потврдува актуелноста на проблемот и потребата од понатамошни истражувања.

Научен придонес

Докторската дисертација е научен труд кој обработува актуелни проблеми со иновативен пристап, со оригинални сознанија и јасни заклучоци и препораки. Придонесот на дисертацијата има значење во областа на научната и клиничката уролошка пракса и фармаколошки третман на БПХ.

Кандидатката преку сеопфатни истражувања и користење на релевантни клинички параметри и современи методи за детекција потврди дека постои корелација помеѓу несаканите ефекти од терапијата со 5АРИ во рамките на пост 5 алфа редуктаза инхибитор-синдромот при третманот на мажите со бенигна хиперплазија на простата. Заради тоа добиените резултати презентирани во оваа докторска дисертација се применливи во донесување одлука за видот на медикаментозниот третман на пациенти со БПХ преку утврдување на причините за настанување на овие несакани ефекти и одредување на предикциони параметри и вредности кои би се користеле во клиничката уролошка пракса за да се детерминира профилот на пациентите кај кои е голема можноста за појава на пост 5АРИ синдром, со што би се овозможило истиот да се пресретне и одбегне.

Докторската дисертација изработена под менторство на проф. д-р Светлана Јовевска, вонреден професор на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, како интересен ментор, и проф. д-р Александар Ставридис, редовен професор во пензија на Медицинскиот факултет во Скопје при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, како екстерен ментор, е успешно завршена.

Трудот е напишан јасно, на научно и стручно ниво, испитувањата и анализите се добро систематизирани, добиените резултати се презентирани на ефективен и концизен начин и добиени се конкретни заклучоци. Оваа докторска дисертација обработува актуелна тема и содржи податоци од истражувања и литература што се карактеризираат со висок степен на научна и апликативна вредност.

Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Кандидатката пред одбраната на докторската дисертација ги објавила следните рецензирани научни трудови:

1. Sofronievska Glavinov, M. (2020). Correlation between the post 5ARI syndrome and dehydroepiandrosterone levels in patients with BPH. KNOWLEDGE International Journal. 38 (4) ,663-668.1.
2. Софрониевска Главинов, М., Јовевска, С., Кочубовски, М. (2019). Појавата на пост 5АРИ синдром кај третман на бенигна простатична хиперплазија со 5 алфа1 редуктаза инхибитори. МЕДИКУС 24(1),17-23.
3. Софрониевска Главинов, М., Јовевска, С., Кочубовски, М. (2019). Квалитет на живот кај пациентите кои се на медикаментозен третман за бенигна простатична хиперплазија. Архиви на јавното здравје,11(1), 89-94.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа докторската дисертација со наслов и донесе заклучок дека истата претставува оригинален, самостоен, прецизно дефиниран, јасно оформен научен труд со систематски разработена проблематика и оригинални научни истражувања и резултати. Докторската дисертација врз основа на содржината, обемот и постигнатото ниво на квалитет на научна работа ги задоволува и исполнува условите потребни за изработка на докторска дисертација.

Врз основа на тоа, Комисијата има чест да му предложи на **Наставно-научен совет на докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „Меѓусебна корелација на несаканите дејства во рамките на пост 5 алфа редуктаза инхибитори синдромот кај пациентите кои се на медикаментозен третман за бенигна простатична хиперплазија“, пријавена и изработена од кандидатката м-р Маја Софрониевска-Главинов и да ѝ одобри јавна одбрана на истата.**

Рецензентска комисија

Проф. д-р Милка Здравковска, претседател, с.р.

Проф. д-р Светлана Јовевска, член, интерен ментор, с.р.

Проф. д-р Александар Ставридис, член, екстерен ментор, с.р.

Проф. д-р Емилија Јаневик-Ивановска, член, с.р.

Проф. д-р Оливер Станков, член, с.р.