



РЕЦЕНЗИЯ

от Доц. д-р Александър Димитров Шинков, дм

Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет София

(акад. дл., име, презиме, фамилия, н.ст. – научна организация)

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'

професионално направление Медицина

докторска програма Ендокринология

Автор: Д-р Мария Желева Митева

Форма на докторантурата: свободна

Катедра: Втора катедра по вътрешни болести на МФ при МУ-Пловдив.

Тема: 'Калциево-фосфорна обмяна при заболявания на щитовидната жлеза'

Научен ръководител: Проф. д-р Мария Миткова Орбецова, дм – МФ, МУ Пловдив

(акад. дл., име, презиме, фамилия, н. ст. – научна организация)

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен 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. и включва следните документи:

- Заявление до Ректора на МУ-Пловдив за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд
- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- нотариално заверено копие от диплома за висше образование
- заповед за записване в докторантура и за отчисляване с право на защита
- протокол от изпит - докторантски минимум по специалността
- протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури
- дисертационен труд
- автореферат
- списък на научните публикации по темата на дисертацията
- копия на научните публикации

- списък на участията в научни форуми
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи
- сертификат за получени кредити от обучението по груповия учебен план
- други документи, свързани с хода на процедурата

Докторантът е приложил 7 публикации, от които една публикувана и две под печат в списания, които са реферирани/индексирани в световноизвестни научни бази данни, и четири в нереперирани списания.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Мария Митева е завършила Медицина в Медицински факултет на МУ Пловдив. През 2005 г. придобива специалност Ендокринология и болести на обмяната и работи като лекар в Клиника по ендокринология и болести на обмяната на УМБАЛ „Св.Георги“ Пловдив. За тези години д-р Митева се е утвърдила като специалист с богат опит и широки познания в областта на ендокринологията. В хода на работата и в академичната общност интересите и се насочват към заболяванията на щитовидната жлеза. Д-р Митева има солидна теоретична подготовка и практически опит в диагностиката и лечението на автоимунните и огнищни тиреоидни заболявания. Тази сериозна теоретична и практическа основа оформя и научните и интереси. Има редица публикации и участия в научни прояви, най-интересните от които са „Прогностичен модел за ехографска оценка на риска за малигненост при възли на щитовидната жлеза“, „Молекулярно-генетични аспекти на тиреоидния карцином“ и др. Представеният дисертационен труд е логичен резултат от развитието на д-р Митева като учен.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Свидетели сме през последното десетилетие на бурно развитие на познанието ни за костта с откриването и описването на редица молекули, участващи в регулацията на костния метаболизъм – остеопротегерин, RANK/RANKL, склеростин, и системата на Wnt протеините и техните рецептори. Представите ни за ролята на системата на витамин Д в костното и общото здраве също претърпяха еволюция. Много страни от биологичното действие на тези молекули и връзките между тях още не са известни. По тази причина всяко ново изследване допринася за обогатяването на нашето познание в тази област. Отдавна е известно, че хормоните на щитовидната жлеза влияят на костния обмен. Интимните механизми на това въздействие обаче остават неясни. Целта, която си поставя д-р Митева, е да проучи някои страни от това взаимодействие и доколко роля в него имат молекули като склеростин, остеопротегерин, DKK1 и обмяната на витамин Д. За постигане на тази цел тя подбира участници с

различна функция на щитовидната жлеза – хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и еутиреоидизъм, с което се оформя клинично-ориентиран модел за експеримента. Четирите задачи, които дефинира авторката, са ясно обособени, конкретни и актуални. Това е предпоставка да се получат резултати с научно-приложно и клинично-приложно значение.

4. Познаване на проблема

Литературният обзор на дисертационния труд е с достатъчен обем от 42 страници, добре е структуриран и е написан ясно. Наличната публикувана литература по проблема е разгледана пространно и критично, засегнатите теми са описани изчерпателно, което показва добро познаване на темата от дисертантката.

5. Методика на изследването

Избраната методика на изследване е съвременна, включва важни молекули в костната биология и позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е структуриран в шест основни раздела (Литературен обзор 42 страници, Цел и задачи една страница, Материал и методи 17 страници, Резултати и обсъждане 59 страници, Обобщени изводи две страници, Библиографска справка 304 заглавия) и четири допълнителни. Всеки от тях е с достатъчен обем. Данните са представени в шест таблици и са илюстрирани с 16 диаграми. Текстът е написан на добър български език с правилно използване на терминологията на специалността.

Обзорната част е достатъчна по обем, удобно структурирана и подредена. Извеждането на отделна дискусия върху литературния обзор е интересно решение. Може би, би било по-добре за читателя повечето разсъждения да се оставят в съответния подраздел, а накрая да има по-кратко обобщение.

Методите са описани много подробно, особено лабораторните изследвания. Резултатите са представени по задачи с отделно обсъждане на резултатите по всяка задача. По този начин се оформят напълно завършени четири подраздела. Обобщените изводи резюмират заключенията от всяка задача.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Настоящата работа потвърждава някои известни взаимовръзки между тиреоидна функция и костен метаболизъм. Освен това, изследванията върху промените на склеростин и ДКК1 при тиреоидна дисфункция са в зората си и настоящата работа дава принос в изследванията в тази област. Съществено от клинично-практическа гледна точка и прогностичното значение на установените зависимости за костното здраве при пациентите с хипер- и хипо-

тиреоидизъм и за базиращ се на доказателства бъдещ подход за поведение при тези болни. Би следвало в бъдеще работата в тази област да се продължи като проспективно наблюдение и с оценка на костна минерална плътност, фрактурен риск и честоти. Изучаването на молекулярните механизми, които участват в костното увреждане при тиреоидна дисфункция биха насочили по-нататък и правилния терапевтичен подход при тези пациенти – подбор по-скоро на кост-формираща или на антирезорбтивна терапия.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

По-важните резултати от проучването са публикувани. Докторантката е приложила 7 публикации във връзка с докторантурата. Една е публикувана и две са приети и одобрени за печат в списания, които са реферирани/индексирани в световноизвестни научни бази данни. Четири са публикувани в нереферирани списания. Шест са оригинални статии и една публикация е обзорна. В четири от публикациите д-р Митева е първи автор. Една статия е публикувана в чуждестранно периодично издание, а останалите са в български.

Материали по дисертационния труд са представени също така като постерни презентации и устни доклади на пет научни срещи в страната.

9. Лично участие на докторанта(ката)

От предоставените материали може да се приеме, че докторантката има основен принос в дизайна, организацията и изпълнението на проучването, анализа и интерпретацията на данните.

10. Автореферат

Авторефератът е с обем 53 страници и отговаря на изискванията за ЗРАС и правилника за приложение на ЗРАС. В автореферата са представени резюмирано разделите на дисертационния труд. Той позволява на читателя да се запознае с извършената работа и получените резултати, които са илюстриран с основните таблици и графики представени в основния текст на дисертацията.

11. Критични забележки и препоръки

Общи: Много от данните могат да се представят в таблици вместо в текста, което би улеснило читателя.

1. Обзор: Някои изводи в обзора не са особено добре обосновани. Например в последния абзац на стр. 38 – от липсата на корелация между ТРАТ и функция не може да се заключи, че статусът на витамин Д играе роля в патогенезата на ББ. В текста има

някои повторения, например – на страници 37 и 38 – проучването на Choi и сътр. Превенция на индуцирана от тиреоидна дисфункция остеопороза с анти-склеростинови и анти-DKK1 антитела е интересна идея, но малко абстрактна при условие, че най-лесната профилактика е лечението на хипертиреоидизма.

2. Материали и методи: Дизайнът е напречно-срезов, не проспективен. Напречно-срезовият дизайн не позволява оценка на причинно-следствени връзки между изследваните показатели и феномени. Около една трета от изследваните жени са постменопаузални. Би следвало да се сравнят показателите на костен обмен между пре- и постменопаузалните групи. Алтернативно, менопаузалният статус може да се включи в общ многофакторен модел. В методите е описано използване на регресионен анализ, но по-нататък в труда не се намират резултати от такъв.
3. Резултати и обсъждане: ТРАТ са вероятно позитивни при част от лицата с хипотиреоидизъм. Те с АТ ли са или с ББ? Би било уместно да се добави таблица на типа заболяване срещу функцията. Измерването на 25(ОН)D между октомври и март обхваща континуум от промени – през октомври още е налице синтезиран през летните месеци витамин Д, докато през февруари-март той е изчерпан при повечето лица. Следователно не може да се приеме, че нивата на витамин Д отразяват алиментарния прием за целия интервал. Изследването на линейни зависимости – между хормоните и различни показатели – е направено върху лицата с тиреоидна дисфункция. По-информативно би било да се анализират всички участници. Подобен анализ може да ес направи и отделно сред контролите, за да се провери дали зависимостта се запазва. Задача 2: Как са подбрани случаите за изследванията по задача 2? Кои случаи са включени в корелационния анализ? Графиките включват по-малко от 85 случая, колкото са в таблицата. Заглавието на графиките предполага, че еутиреоидните индивиди са изключени, което вероятно внася отклонение в зависимостта, например при OPG.

Зависимостите в групата с тиреотоксикоза – един случай е с екстремно високо ниво на ОК (аутлайър) и вероятно измества регресионната крива, и създава впечатление за корелация там, където тя може да не съществува (ОК и ТРАТ, например). Диаграмата със зависимостта между ОПГ и Тг-АТ – значителен брой от случаите имат стойност на Тг-АТ нула. Анализването на нулеви стойности не е много удачно. По-добре би било да се сравни ОПГ при тези с позитивни и негативни Тг-АТ. Същото важи и за корелацията на ТАТ с 25(ОН)D. Корелация има смисъл само сред лицата с различни от 0 стойности.

В проучването не са изследвани маркери на костна резорбция. По тази причина коментар за баланса на костно формиране/резорбция и прочие би трябвало да се прави много внимателно като се подчертае този факт. Авторката споменава липса на корелация между Sc/DKK1 и показателите на костен обмен, но данните не са показани. Фигура 13/1 – огледът на разпределението на случаите в графиката показва възможно две отделни подгрупи. Интересно е дали нещо ги различава.

Би могло изследваните показатели в четирите задачи да се включат в общ аналитичен модел. Например, се потърси асоциация между нивата на витамин Д и показателите на костен обмен в групите с различна тиреоидна функция.

4. В обобщените изводи: Високите анаболни маркери не показват нарушено костно формиране. Напротив, за да са повишени, костното формиране трябва да е повишено. При липса на данни за нивото на резорбтивните маркери не може да се заключи дали има разединяване на формирането и резорбцията. Наблюдението, че маркерите на костно формиране при хипотиреоидизъм не се различават от тези сред контролите, не доказва по-нисък костен търновър. То показва само, че сред тази група хипотиреоидни лица не може да се установи по-нисък костен метаболизъм.

Авторката трябва да внимава при подбора на източниците, които цитира. Например, справка 113 – изключително зле описано проучване, публикувано в съмнително издание и съдържащо странни резултати, например средна калиемия при контроли 5.89 +/- 1.65; двукратна разлика в магнезиемията при хипотиреоидни и здрави лица и прочие.

13. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Смятам, че работата на дисертанта по отношение на изследването на връзката на минералния метаболизъм и функцията на щитовидната жлеза следва да продължи. Представеният труд дава добра основа за по-нататъшна научна работа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* 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 материа-

ли и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на МУ – Пловдив.

Дисертационният труд показва, че докторантката, д-р Мария Митева **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Ендокринология като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’** на д-р Мария Митева в докторска програма по Ендокринология.

..... 20.... г.

Рецензент:

Доц. д-р Александър Шинков, дм

(ак. дл., име и фамилия, н. ст.)

