

РЕЦЕНЗИЯ

от професор, д-р Михаил Ангелов Боянов, доктор на медицинските науки,
Катедра вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – София
Член на научно жури съгласно Заповед Р 1735 / 06.10.2021 на Зам. Ректор на МУ-Пловдив

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'
професионално направление *Медицина и спорт*; докторска програма *Ендокринология*
(03.01.16)

Автор: д-р Мария Живкова Митева; **Форма на докторантурата:** самостоятелна
подготовка

Катедра: Ендокринология, МФ, Медицински университет - Пловдив.

Тема: *КАЛЦИЕВО-ФОСФОРНА ОБМЯНА И КОСТНИ МАРКЕРИ ПРИ ЖЕНИ СЪС
ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА*

Научен ръководител: професор, д-р Мария Миткова Орбецова, доктор по медицина,
Р-тел Катедра по ендокринология, МФ, Медицински университет - Пловдив.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Д-р Мария Живкова Митева е представила комплект материали на електронен носител, който 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.. В комплекта са включени всички необходими документи: административни и по същността на дисертационния труд – автореферат, дисертационен труд, публикации и научни участия – оригинал и списъци.

Докторантът е приложил 7 (седем) публикации.

Нямам забележки и коментар по документите.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Мария Живкова Митева завършва езикова гимназия „Пловдив“ и след това – през 2005 год. 6-годишния курс на обучение по медицина към МУ-Пловдив със степен „магистър“ и отличен успех. От март 2006 год. започва работа като лекар към СХБАЛ”Медикус Алфа” гр. Пловдив, от август 2020 год. работи и в МЦ”Св. Св. Козма и Дамян“ гр. Пловдив. В периода до 2014 год. специализира в областта на ендокринологията и болестите на обмяната и получава диплома за специалност през 2014 год. От м. декември 2015 год. е докторант на самостоятелна форма на обучение към Втора катедра по вътрешни болести на МФ при МУ-Пловдив с тема: "Калциево-фосфорна обмяна при заболявания на щитовидната жлеза". От февруари 2019

става редовен докторант към същото научно звено в МУ-Пловдив и по същата тема. Притежава правоспособност за извършване на диагностични дейности с рентгенова апаратура като основните ѝ интереси са в сферата на щитовидната жлеза. През последните 3 години е посочила 5 значими научни публикации. Владее отлично немски и английски език.

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

Темата на дисертационния труд е посветена на промените в калциево-фосфорната обмяна при наличие на заболявания на щитовидната жлеза и тиреоидна дисфункция. Актуалността на тази тематика е безспорна поради 2 причини. Първо, честотата на диагностицираните случаи на тиреоидна дисфункция нараства значимо през последните десетилетия, както показват и данните от Национално епидемиологично проучване на Българското дружество по ендокринология под ръководството на проф. А-М. Борисова. Второ, органните системи, които страдат най-много от променената тиреоидна хомеостаза, са сърцето и костите. Влиянието на хипер- и хипотиреоидизма върху костната плътност и стандартните показатели (като серумни калций и фосфати) са доста добре проучени. С напредването на познанията за костната биология се разкриха и други важни костни молекули като остеосклеростинът и Dickkopf-протеинът. Те допълниха класическата представа за антагонизма остеобласт / остеокласт и придадоха нова важна роля на остеоцитите. Именно промените в тези наскоро описани молекули не са толкова ясно дефинирани в контекста на тиреоидната дисфункция. Темата за витамин D, от своя страна, преживя през последните 2 десетилетия голям подем и след това частичен спад на научния интерес. В споменатото проучване на БДЕ е установена и висока честота на недостатъчност / дефицит на витамин D сред българското население. От особен интерес остава въпросът кои са най-рисковите за такъв дефицит пациенти в ендокринологията (остеопороза, диабет, болести на щитовидната жлеза?). Всички тези неизцяло решени въпроси **правят разработката на докторантката актуална, с потенциални научно-практически приноси за клиничната практика.**

4. Познаване на проблема

Литературния обзор по разглежданата тематика обхваща 40 страници от дисертационния труд (прибл. 30%). Разгледани са в подробности въвеждащите данни за остеокластите / остеобластите и влиянието на тиреоидните хормони върху костта. Специално внимание е отделено на сигналния път Wnt, на остеопротегерина, на витамин D. Изложени са данни за повлияване на костната биология от тиреоидната дисфункция и медикаментозното ѝ

лечение. Текстът е ясен, конкретен и напълно съвременен. С излагането на проблема в ширина и дълбочина, докторантката е показала задълбочено познаване на предходните научни познания, върху които тя изгражда своите хипотези и научни търсения. Литературният обзор завършва със своеобразно творческо обобщение, което е „плюс“ на работата. В него докторантката показва убедително, че „чрез сравнителни анализи на нивата на склеростин и Dickkopf-1 между клинично здрави пациенти и пациенти с различна функционална активност на щитовидната жлеза, може да се очертае ролята им при развитие на тиреоид-асоциираната костна болест“. Вторият важен извод е свързан с неяснотите около съчастието на дефицита на витамин D в автоимунния тиреоиден процес.

В литературния обзор и цялостната разработка са цитирани 304 източника, около половината от които – от последното десетилетие. Използвани са важни и достоверни източници като е търсен баланс между потвърждаващите и отхвърлящите поставяните тези научни студии. Като известна слабост отчитам факта, че няма нито един източник на кирилица. Цитирани са 3 статии на български автори в англоезични списания (Борисова, Сидерова и Шинков). Независимо от това, докторантката е показала добро познание и е оценила творчески състоянието на проблема.

5. Методика на изследването

Въз основа на литературния обзор и направеното обобщение д-р Митева формулира като цел на своите търсения „изследване на показателите на калциево-фосфорния метаболизъм, маркерите на костен търновър и Wnt инхибиторите Sclerostin и Dickkopf-1 при жени с новодиагностицирано автоимунно тиреоидно заболяване, протичащо с клинична или субклинична тиреоидна дисфункция, и да се определи взаимовръзката им с хормоните на щитовидната жлеза и тиреоид-специфичните антитела“. От тази цел следват логично и 4-те поставени задачи, фокусирани върху калциево-фосфорната обмяна (номер 1), маркерите на костен обмен (номер 2), молекулите от пътя Wnt (номер 3) и витамин D (номер 4).

Избраната методика на изследване е проспективно, сравнително, тип случай-контрола проучване при българска популация жени с новодиагностицирано, нелекувано, автоимунно тиреоидно заболяване и сходни по възраст клинично здрави контроли. Тази методика позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на формулираните задачи.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Материалът и Методите на изследването са представени в 17 страници. Подборът на експерименталната и контролна групи са ясно обяснени и правилно проведени. Включващите и изключващите критерии за участие са подбрани сполучливо. Спазени са и всички изисквания от гледна точка на етичните норми за участие на лица в проучвания. Клиничните изследвания са проведени в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, а клинично-лабораторните - в Централна Клинична Лаборатория при УМБАЛ „Св. Георги“ - гр. Пловдив. Това е осигурило необходимия контрол на качеството и съвременност на прилаганите лабораторни китове.

Проучването е обхванало 149 жени с новодиагностицирано аутоимунно тиреоидно заболяване на възраст между 25 и 79 години и контролна група от 75 съответни по възраст, менопаузален статус и индекс на телесна маса здрави жени. От пациентките 30 (20,1%) са били в еутиреоидно състояние, 64 (43%) - с хипотиреоидизъм, 55 (36,9%) - с хипертиреоидизъм. 98 участнички (65,8%) са били с аутоимунен тиреоидит, 51 (34,2%) - с Базедова болест.

Резултатите и Обсъждането са представени на общо 58 страници. Като известна слабост отчитам сливането им в един раздел, но така пък се подобрява прегледността на получените резултати и сравнението им с вече публикуваните чужди данни.

Накратко данните от дисертационния труд показват повишение на серумния калций при хипертиреоидизъм и липса на промяна при еу- и хипотиреоидизъм. Нивата на паращитовидния хормон се повишават при хипотиреоидизъм и остават непроменени при хипертиреоидизъм. Макар и в референтни граници серумният магнезий е бил по-висок при хипотиреоидните и по-нисък при хипертиреоидните жлези. Изследването на магнезия е „плюс“ за дисертационния труд, защото този йон често убягва от вниманието на изследователите и клиницистите. Нивата на витамин D не са се различавали съществено в зависимост от тиреоидната функция и са били около средните за страната, докладвани през 2012 год. от екипа на А-М. Борисова. Проведеният корелационен анализ показва и наличие на известни (макар и слаби) зависимости между щитовидните хормони и изброените показатели.

От изследванията върху маркерите на костния обмен се оказва, че при тиреоидна дисфункция основно се променя остеопротегеринът (леко повишен при хипо-, и силно повишен – при хипертиреоидизъм). Налице са и корелации на тези показатели с fT4 и TSH. Интересен елемент е изследването на взаимовръзките с нивата на ТСХ-рецепторните антитела.

По отношение на остеосклеростина не се установяват разлики в подгрупите с тиреоидна дисфункция и еутиреоидизъм. Dickkopf протеинът обаче е повишен при хипотиреоидизъм, и

особено – при хипертиреоидизъм. Така докторантката стига до извода, че Wnt сигнализацията вероятно увеличава костната маса чрез два отделни механизма: директен, чрез активиране на остеобластогенезата и костното формиране и индиректен, чрез стимулиране производството на OPG от остеобластите.

В четвъртия подраздел, посветен на витамин D, се установява, че нивото на 25(OH) D е по-ниско в хипотиреоидната група и в еутиреоидната група в сравнение с контролите, но без достигане на статистическа значимост. Също така е липсвала значима разлика със хипертиреоидната група. Интересна находка представлява установената корелация на нивата на 25(OH) D с титрите на тиреоглобулиновите антитела, при липса на такава с ТПО-Ат и ТРАт.

В своята цялост резултатите са представени задълбочено, аналитично и прегледно. Известна слабост се корени във факта, че различните показатели (калциево-фосфорна обмяна, костни маркери, Wnt-молекули и витамин D) не са изследвани в съвкупната група от 149 пациентки, а в по-малки подгрупи – на места на границата на статистическата мощ (< 30 души). По-широко представителство на участничките би осигурило откриване на повече зависимости и по-достоверно описание на патогенетичните процеси. От друга страна, дискусията на резултатите е много подробна, балансирана и ясно представена. Затова и прочитът на Резултатите и Обсъждането е улеснен. Друга слабост на проучването е липсата на данни за костната плътност на включените в изследването жени. Подобни данни биха могли да увеличат практическата стойност на получените резултати.

Така представените резултати и сравнения с другите автори са позволили на докторантката да формулира и обобщени изводи, които отразяват ясно същността на дисертационния труд, макар че в своята характеристика частично преповтарят основните резултати. Би било полезно, ако завършваха с някаква практическа насоченост или предложение за по-нататъшни научно-изследователски търсения.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Дисертационният труд съдържа няколко научни и научно-приложни постижения. С нови средства се доказват съществени нови страни в съществуващи научни проблеми; получени са и потвърдителни факти.

Приносите с оригинален характер касаят факта, че за първи път у нас се извършва разширено проучване на връзката между тиреоидната функция и автоимунитет и показателите на калциево-фосфорната обмяна и костния обмен. Приемам и 4-те предложени приноси като

оригинални за страната и научно-практични. Приносите с потвърдителен характер не са така добре формулирани, тъй като представляват по-скоро частично преповтаряне на резултатите. И все пак, те наистина са потвърдителни, особено ако се има предвид сравнението с водещите международни литературни източници.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Докторантката е представила 7 пълнотекстови публикации, свързани с научния труд. От тях едната е обзорна. Две са отпечатани в сборник научни трудове, четири в рецензирани (и реферирани в НАЦИД списания). За последната, която е с импакт-фактор, към момента на предаване на рецензията липсва документ, че е приета за публикация. Така публикациите са шест (от които една под печат) и седма при условие за наличие на потвърждение от редакцията до провеждане на окончателното заседание на журито. В 5 от публикациите д-р Митева е 1-ви автор.

Представени са и 5 участия в научни форуми, но 2 от тях са представени в списъка на пълнотекстовите публикации и, следователно, отпадат. Така остават 3 участия.

Докторантката е представила и 3 участия в научни проекти, подкрепили дисертационната разработка.

9. Лично участие на докторанта(ката)

Представеният дисертационен труд е създаден с личното участие на докторантката, като резултатите и приносите са изцяло следствие от положения личен труд.

10. Автореферат

Авторефератът обхваща 51 страници и по съдържание и качество отговаря на изискванията на съответните правилници. В него синтезирано, но достатъчно детайлно, са отразени основните резултати, постигнати в дисертацията.

11. Критични забележки и препоръки

Критични забележки и препоръки – отбелязани в текста по-горе към съответните раздели.

13. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

С оглед бъдещо използване на научните и научно-приложни приноси на дисертационното изследване е уместно да се изготви предложение за клинично поведение при болните с автоимунни тиреоидни заболявания и тиреоидна дисфункция, с оглед то да залегне в бъдещите издания на Правилата за добра клинична практика при заболявания на щитовидната жлеза. При разширяване на научните разработки е възможно и изготвяне на монография по този специфичен проблем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на* изискванията 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 дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на МУ – Пловдив.

Дисертационният труд показва, че докторантката д-р Мария Живкова 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 Живкова Митева в докторска програма по Ендокринология (03.01.16).

15 ноември 2021 г.

Рецензент:

Проф. д-р Михаил Боянов, дмн

