



До председателя на научно жури

при МУ – Пловдив,

Назначено със заповед на зам. ректора по НИД на МУ

с № 3-1735/06.10.2021 год

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Нарцис Нисим Калева-Ходжева,

специалист по педиатрия и детска ендокринология, завеждащ ендокринологично звено в

Клиниката по педиатрия на УМБАЛ „Свети Георги“ – гр. Пловдив

Доцент в Катедрата по педиатрия и медицинска генетика

Медицински факултет, Медицински университет, гр. Пловдив

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

професионално направление „Медицина“

докторска програма „Ендокринология“

Автор: д-р Мария Живкова Митева

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Тема:

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

Научен ръководител: Проф. д-р Мария Орбецова, дм

Ръководител на Катедра “ ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА “

– МФ, МУ – ГР. ПЛОВДИВ

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен и 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:

1. Заявление до Ректора на МУ-Пловдив за допускане до официална защита с опис на документи с входящ номер и дата от Деловодството.
2. Дисертационен труд - в 1 екземпляр и в електронен формат (PDF).
3. Автореферат - в 1 екземпляр и в електронен формат (PDF).
4. Творческа автобиография в европейски формат, подписана от докторанта.
5. Диплома за образователно-квалификационна степен „Магистър“ с приложение - нотариално заверено копие.
6. Списък на публикациите и научните трудове по темата на дисертационния труд.
7. Копия на публикациите и научните трудове по темата на дисертационния труд – с подпис на докторанта.

8. Заповед за зачисляване в докторантура (за докторант на самостоятелна подготовка - протокол заповед от разширен катедрен съвет за зачисляване)
9. Протокол от проведен катедрен съвет за отчисляване с право на защита и заповед от разширения катедрен съвет.
10. Заповед за отчисляване с право на защита.
11. Протокол от изпит – докторантски минимум по специалността (по образец).
12. Декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи (по образец).
13. Сертификат за получени кредити от обучението по груповия учебен план.
14. Други документи, свързани с хода на процедурата.
15. Информационна карта на НАЦИД за защитен дисертационен труд на български език.
16. Информационна карта на НАЦИД за защитен дисертационен труд на английски език.
17. CD с pdf-формат на автореферат и дисертация и doc-формат на информационните карти на НАЦИД – 3 броя.

Докторантът е приложил седем публикации.

Представените документи отговарят на изискванията на Медицинския Университет – Пловдив.

1. Биографични данни и процедурни изисквания:

Д-р Мария Митева е завършила висшето си медицинско образование през 1999 година. От 15.12.2015 год. е редовен докторант към Втора катедра по вътрешни болести на МФ при МУ-Пловдив, а от 04.02.2019 год. - докторант на самостоятелна форма на обучение, асистент - до м. май 2020 год. и ординатор към клиниката по ендокринология на УМБАЛ „Свети Георги“ – гр. Пловдив. През 2005 година успешно е защитила специалност по «Ендокринология и болести на обмяната».

Д-р Митева е представила дисертационен труд, съдържащ основни раздели според изискванията, а именно: Литературен обзор; Цел и задачи; Материал и методи; Резултати; Обсъждане и основни изводи; Библиография. Представени са и автореферат, както и цитираните по темата публикации.

Публикационната активност и участието в научни форуми е достатъчно според изискванията на Правилника на МУ-Пловдив за защита. Във връзка с дисертацията има 7 научни публикации, в пет от които е водещ автор. Дисертантката има и пет участия в научни форуми с презентации, свързани с дисертационната тема, като в две от тях е на първо място. Представен е списък и от 3 научни проекта, свързани с дисертационната тема. В третия проект – от 20198 година д-р Митева е главен изследовател.

Обобщено, структурата на дисертационния труд и самостоятелното участие на дисертанта в изработването му съответстват на процедурните изисквания.

2. Актуалност на тематиката

Дисертационният труд е посветен на един малко разработен в българската медицинска литература проблем, касаещ калциево-фосфорния метаболизъм при тиреоидни заболявания при жени над 20 годишна възраст, както и търсенето на отклонения в костния метаболизъм чрез специфични и малко познати в българската литература маркери. Темата е интересна, тиреоидните заболявания са много честа патология, а познаването на отклоненията в кост-

ния метаболизъм е важно и в практически аспект с оглед възможностите за неговото доказване чрез най-подходящи маркери и допълнително лечение при значително по-засегнатия от тиреоидна и костна патология пол. Явно този проблем е много малко познат в родната литература, защото сред 304 заглавия, цитирани в литературния обзор, само четири са на български автори.

Д-р Митева си е поставила за цел да представи обобщаваща картина на влиянието на тиреоидната дисфункция върху основните показатели на костен метаболизъм, започвайки с обичайните показатели – калций, йонизиран калций, фосфор, магнезий, костна алкална фосфатаза, за да задълбочи научните си търсения върху малко познати от общата медицинска аудитория, но правилно подбрани – след убедителността на обзора, маркери за костен метаболизъм. Целите и задачите на дисертацията, насочени към обобщаваща диагностична оценка на костните отклонения при тиреоидни заболявания са определено ценни и необходими за клиничната практика.

В заключение, темата на дисертацията е актуална и с нарастваща значимост в национален и международен аспект.

3. Познаване на проблема

Представената дисертация е написана на правилен български език, обзорът, подкрепен и от публикации, в които д-р Митева е на водещо място, е изключително задълбочен и мотивиращ избора на тема, материал, методики и очаквани резултати. Обхванатият брой пациенти и контролна група са достатъчни като брой и хомогенни като показатели. Логичността на направените изводи, отговарящи на целта и задачите и въз основа на задълбочен статистически анализ доказват отличното познаване на проблема от дисертанта.

4. Методика на изследването

Представените в дисертацията клинични, лабораторни и статистически методи са съответни на целта и задачите и доказват тезата на дисертанта

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите:

Представеният дисертационен труд е с общ обем от 162 стр. , от които 40 стр. са литературен обзор, а останалите са посветени на разглеждане на целта, задачите, методиките, резултатите, обсъждане, изводи в края на изпълнение на всяка от поставените задачи, общи изводи, приноси и литературни източници.

Литературният обзор е построен целенасочено, акцентите са поставени върху съответните аспекти на основната тема, а именно – физиология на костния метаболизъм, вкл. и интимни и сложни механизми за осъществяването му, критерии за оценка на функциите на костната обмяна, избор на лабораторни маркери за търсене на отклонения – всичко това от една страна, а от друга - преглед на характеристиката – клинична и лабораторна на най-честите придобити аутоимунни заболявания – тиреоидит на Хашимото и Базедова болест и ролята на основните тиреоидни хормони, ТТН и специфични антитела и техните отклонения върху костния метаболизъм. В резюме, обхванатите в литературния обзор аспекти на проблема за костните промени при аутоимунна тиреоидна патология касаят изцяло идеите и задачите и логично обосновават мотивацията за разработване на дисертационната тема.

Формулировката на целта е точна и отговаря на заглавието на темата и на поставените в последствие задачи. Задачите са 4, много конкретни и съответстват на по-нататъшната разработка.

Използвани материал и методи: Проведено е проспективно, сравнително, тип случай-контрола проучване при българска популация жени с новодиагностицирано, нелекувано аутоимунно тиреоидно заболяване и сходни по възраст клинично здрави контроли. Обследвани са 149 пациентки с новодиагностицирана тиреоидна аутоимунна патология и 75 здрави контроли – също жени на сходна възраст. Стриктно са спазени включващи и изключващи критерии.

Стриктният подбор на обхванатия контингент пациентки с аутоимунна тиреоидна патология и клинично здрави контроли по стандартизирани критерии и прецизният дизайн на проучването гарантират надеждността на получените резултати.

В дисертационния труд се изследват множество показатели, част от които са сравнително нови за България: глюкоза, урея, креатинин, пикочна киселина, общ холестерол, HDL-холестерол, общ белтък, албумин, общ и йонизиран Ca, неорганичен P, Mg, обща и костно специфична алкална фосфатаза TSH, FT4, FT3, anti-TPOAb, TgAb, TRAb, 25 (OH) Vitamin D3, паратиреоиден хормон, но и Human Dkk-1, Human SOST (Sclerostin), Human Osteoprotegerin и Human Osteocalcin. Последните четири показателя са онези, които показвайки интимния механизъм на костно увреждане при хронични аутоимунни тиреоидни заболявания са и основните приноси на дисертантката – както с оригинален, така и с потвърдителен характер, посочени на 128 стр. от дисертацията и които потвърждавам, без да цитирам.

Броят на участниците в проучването е напълно достатъчен за статистическа обработка, използваните клинични и лабораторни методи са актуални и високоинформативни и са извършени в специализирани университетски звена, което гарантира качеството на проведените изследвания и надеждността на получените резултати.

Клинико-лабораторните характеристики и резултати от проведените лабораторни изследвания са описани подробно в цифри, надлежно разделени според патологията за всеки един от горепосочените показатели, отразени в таблици и графики.

Обсъждането следва същата последователност, както подредбата на резултатите. След всяка една от задачите има логично подредени изводи, които след това обосновават и крайните. Изводите са конкретни и отразяват в резюме резултатите, свързани с основните и най-важни аспекти на разработката.

От представения дисертационен труд и свързаните с него публикации може да се обобщи, че целта и задачите на разработката са постигнати, резултатите са обработени и анализирани, изводите са логично изведени.

Като специални акценти в дисертацията на д-р Митева мога да посоча:

- Доказателствата за по-бърза загуба на кост при тиреотоксични пациентки – един отдавна известен факт, който обаче със съвременните методи на изследване и показатели в представената разработка показват интимния механизъм на проблема.

- Изказаното предположение – както в литературния обзор, така и в собствения материал за директно въздействие на TRAb върху костния метаболизъм.

- Задълбоченото представяне в обзора и в собствения материал на Wnt – сигналния път и на Wnt-инхибиторите при тиреоид-асоциираната костна болест и потенциалния терапевтичен ефект чрез модулиране на Wnt- сигнализацията.

- Заключениета за нормални нива на вит. D при аутоимунните тиреоидни заболявания

докринология и болести на метаболизма , 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 И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА.

07.11.2021 г.

Изготвил становището:



Доц. д-р Нарцис Н.Калева-Ходжева, к.м.н.

