

## СТАНОВИЩЕ

от научен ръководител на докторанта  
проф. д-р Мария Миткова Орбецова, д.м., Ръководител Катедра по Ендокринология,  
МФ, МУ-Пловдив

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ  
ПЛОВДИВ

№ 10320/19.11.2021 г.

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'  
**професионално направление:** Медицина

**докторска програма:** Ендокринология и болести на обмяната

**Автор:** д-р Мария Живкова Митева

**Форма на докторантурата:** самостоятелна подготовка (*първоначално редовна форма*)

**Катедра:** Катедра по Ендокринология

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

### **Научен ръководител:**

Проф. д-р Мария Миткова Орбецова, д.м., Ръководител Катедра по Ендокринология МФ, МУ-Пловдив, Началник Клиника по Ендокринология и болести на обмяната при УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД - Пловдив

### **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 ОНС „доктор“ 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 - про токол заповед от разширен катедрен съвет за зачисляване)
9. Протокол от проведен катедрен съвет за отчисляване с право на защита и заповед от раз ширения 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.

Докторантката е приложила във връзка с дисертацията 7 публикации във връзка с дисертацията – 1 в българско списание с импакт-фактор (под печат), 2 във сп. *Folia medica* с характер на международно, 2 в национални списания, 2 в сборници. На 5 от тях е първи автор. Има 5 участия в научни форуми (2 международни, 3 национални), като на 2 от тях е първи автор. Участник е в 3 научно-изследователски проекта към МУ-Пловдив по тематиката на дисертацията. Провела е обучителни курсове и покрила съответните кредити по програма «Докторант».

Д-р Мария Живкова Митева е възпитаник на Езикова гимназия „Пловдив“ с профил немски език, където се е обучавала от 1994 до 1999 г. Завършва висше образование медицина през 2005 г. в МУ–Пловдив - Диплома № 005351 от 28.10.2005 г. Придобива специалност по «Ендокринология и болести на обмяната» през 2014 г. - Диплома №002085/10.07.2014 г. От 15.12.2015 е редовен докторант към Секция по Ендокринология към Втора катедра по вътрешни болести на МФ при МУ-Пловдив, а от 04.02.2019 г. е докторант на самостоятелна подготовка поради заемане длъжността «асистент» по заместване в англоезичното обучение.

По отношение на трудовия стаж – от 01.03.2006 г. и до момента работи в СХБАЛ «Медикус Алфа» гр. Пловдив; от 07.05.2015 г. и понастоящем е лекар-специалист в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната при УМБАЛ «Св.Георги»; от 01.08.2020 г. и понастоящем има амбулаторни консултации в МЦ «Св. Св. Козма и Дамян» гр. Пловдив.

Членува в Българско Дружество по Ендокринология, Български Лекарски Съюз, Районна Колегия Пловдив. Владее писмено и говоримо английски и немски език.

## **2. Оценка за личното участие на докторанта в дисертационния труд**

Във връзка с изискванията за провеждане и финализиране на докторантурата, д-р Мария Живкова Митева е изпълнила успешно дейностите, заложили в груповия и индивидуалния учебен план и задължителните условия по придобиване на необходим брой кредити като редовен, впоследствие свободен докторант; изпълнила е в срок целите, задачите и предвидения обем изследвания по темата на докторантурата. Издържала е успешно и с отлично представяне полагаемия изпит за „докторантски минимум“. Като редовен докторант е придобила умения за изграждане на научни проучвания, участва в редица национални и международни научни форуми и конгреси, има реализирана публикационна активност. Участва активно в цялостната научно-изследователска дейност на Секция (Катедра) /Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, свързана не само пряко с конкретната тема на дисертацията, но и извън нея. В период от около 1.5 учебна година като асистент се е включвала активно и в преподавателската и обучителна дейност на Секцията по Ендокринология.

Цялостното изграждане на мотивацията, целите и задачите на предстоящата разработка, реализирането на клиничните проучвания, организирането на изработването на тестовите проби от Централна Клинична лаборатория на университетската болница, финалното описание и формулиране на резултатите, изграждането на хипотезите и изводите от получените данни са лично дело на докторантката. Като научен ръководител съм била улеснена от старателната, целенасочена и задълбочена работа на дисертантката

Дисертационният труд съдържа 162 стандартни машинописни страници. Оформлението на дисертационния труд като цяло и на отделните негови компоненти, както и на автореферата, е в пълно съответствие с изискванията на МУ-Пловдив. Стилът на изложението е на високо научно и литературно ниво.

*Темата на дисертацията* е актуална, пионерна за нашата страна и с нарастваща научна и клинична значимост в перспектива. В нашата страна проблемът, касаещ характеризирани на нарушенията на калциево-фосфорния метаболизъм при различен спектър тиреоидни заболявания с фокус върху женския пол, където са по-често срещани, както и отклоненията в специфични и навлизащи в диагностиката нови биомаркери на

костния метаболизъм, е относително по-слабо разработен. Това се отразява и върху оскъдния брой публикации от български автори.

Конкретно по основните компоненти на дисертационния труд мога да резюмирам следното:

**Литературният обзор** е построен целенасочено, акцентите са поставени върху съответните аспекти на основната тема, а именно – нормалната костно-минерална хомеостаза, включително най-нови данни върху клетъчните механизми на костно ремоделиране в т.ч. Wnt сигнални пътища и остеобластна диференциация и модулиране на Wnt сигналния път от тиреоидните хормони, механизъм на действие на експресирания в костната тъкан протеин склеростин. Специално внимание е обърнато на данните за промените в нивата на остеопротегерин, член на фамилията на рецептора на тумор некрозис фактор, идентифициран като регулатор на костната резорбция при заболявания на щитовидната жлеза. В отделни раздели са представени литературните данни по отношение на костно-минералния метаболизъм при хипертиреоидизъм и хипотиреоидизъм, включително субклиничните форми, както и при автоимунни тиреоидни заболявания. В последния аспект са включени и данните по отношение нивата на Витамин Д.

В резюме, обхванатите в литературния обзор аспекти на проблема, касаят изцяло идеите и задачите и логично обосновават мотивацията за разработване на дисертационната тема.

Формулировката на **целта** е прецизирана като изследване 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 определяне взаимовръзката им с хормоните на щитовидната жлеза и тиреоид-специфичните антитела.

**Задачите** са конкретизирани в 4 формулировки. Освен фундаменталните си аспекти, те имат и чисто приложно клинично значение. Може да се обобщи, че заглавието съответства на правилно очертаните цел и задачи на дисертацията.

**Материал и методи:** (представени в 17 страници)

Проучването обхваща 149 жени (възраст 25-79 г.) с новодиагностицирано автоимунно тиреоидно заболяване и контролна група от 75 съответни по възраст, менопаузален статус и индекс на телесна маса клинично здрави жени. Дизайнът на проучването, вкл. подборът на патологичната и контролната групи са точно обмислени правилно заложили и проведени на база коректни включващи и изключващи критерии за участие са подбрани сполучливо. Според функционалната активност на щитовидната жлеза 30 жени (20,1%) са били в еутиреоидно състояние, 64 (43%) - с хипотиреоидизъм, 55 (36,9%) - с хипертиреоидизъм; според характера на автоимунния процес - 98 участнички (65,8%) са били с автоимунен тиреоидит, а 51 (34,2%) - с Базедова болест.

Трябва да се подчертае спазването на етичните норми за участие в клинични проучвания, с оформяне на информирано съгласие, необходимите разяснения и съблюдаване на правилата в МУ-Пловдив за разрешение и докладване от специализираната университетска Етична комисия.

Клинико-химичните изследвания са проведени в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната в Централна Клинична Лаборатория при УМБАЛ „Св. Георги” - гр. Пловдив. Методологията на изследване, в т.ч. на лабораторните показатели е изключително прецизно отразена, което е похвално за един клиницист.

В заключение: използваните подходи при изграждането на дизайна на клиничното проучване, материалът и методите са актуални, адекватни на целта на разработката и поставените задачи, а цитираните медицински звена-изпълнители гарантират високото качество на проведените изследвания и надеждността на получените резултати.

**Резултатите и обсъждането** са представени заедно и заемат обем от 58 стр. като са онагледени с 6 таблици и 15 фигури. Последните са с висока информативност и способстват за детайлно представяне на материала. Резултатите са изложени с разбиране,

добро осмисляне на получените данни и дават завършен вид на заложените цели и задачи на разработката.

Прави впечатление напоследък промяна на традиционната подредба на представянето първоначално на всички резултати, а след това на обсъждането им в редица дисертационни разработки. В настоящата също всеки аспект на разработката е отразен с резултати, конкретното им обсъждане и изводи, а на края са представени обобщените изводи. Приемам този начин на представяне, който има предимството за улеснено възприемане на получените данни от многобройните анализи. Така, д-р Митева е построила логично обсъждането на всеки раздел, следвайки структурата на изложение на резултатите, като проличава изключително доброто боравене с материята, вникване в разработвания проблем, самостоятелното участие и изградените възможности за собствени интерпретации, съпоставки и тълкувания на резултатите.

**Изводите** са логично изведени и групирани и отразяват в синтезиран вид резултатите, свързани с основните аспекти на разработката. **Обобщените изводи** са общо 10 – в резюме отразяват най-важните заключения от проучването.

**Книгописът** включва 304 литературни източника на латиница (3 от тях на български автори) и напълно отговаря на изискванията за пълнота и съвременност на литературната справка.

**Приноси:** Дисертантката е разделила приносите на такива с *оригинален* и *потвърдителен* характер, които приемам. Приносите с оригинален характер са по отношение пионерността на едно разширено проучване на връзката между тиреоидната функция и автоимунитет и показателите на калциево-фосфорната обмяна и костния обмен при българска популация жени. Потвърдителните приноси пък показват като цяло прецизното провеждане на проучването с данни, които са в подкрепа на представените в литературата по съответния проблем.

Това, което може да се подчертае като заслуга на настоящата разработка е установяването на повишение на серумния калций при хипертиреоидизъм без промяна на ПТХ и липса на промяна при еутиреоидно състояние и хипотиреоидизъм (където ПТХ е повишен. От клинична гледна точка изследването на Mg е важно, тъй като той определено се намесва в регулацията на Ca-P метаболизъм, а тенденцията към по-високи нива при хипотиреоидизъм и по-ниски при хипертиреоидизъм дават база за тълкуване и биха били много интересни при разширяване обхвата на извадката и очертаване значимостта на разликите. Това касае и намерените тенденции и зависимости между щитовидните хормони и показателите на Ca-P обмяна. Наличието на по-голяма извадка за анализ би генерирало необходимата статистическа сигнификантност и ще помогне да се излезе извън цитиране на данни по инерция в различни учебни помагала и литературни обзори по проблема.

Очертава се, че при тиреоидна дисфункция основно се променя остеопротегеринът (леко повишен при хипо-, и силно повишен – при хипертиреоидизъм). Остеосклеростинът не се различава между проемна и нормална функционална активност на щитовидната жлеза. Dickkopf протеинът е повишен при хипотиреоидизъм, по-изразено при хипертиреоидизъм. Интересно е изказаното предположение на дисертантката, че Wnt сигналният път вероятно увеличава костната маса по 2 механизма: директен, чрез активиране на остеобластогенезата и костното формиране и индиректен, чрез стимулиране производството на OPG от остеобластите.

Изследването на нивата на Витамин Д и взаимовръзките му е основна част на разработката. Нивата на последния са с тенденция към по-ниски при хипотиреоидните и еутиреоидни жени в сравнение с клинично здравите контроли. С клинична значимост е установената корелация на 25(OH) Д с ТАТ, при липса на такава с ТПО-Ат и ТРАт. Данните че няма по-висока честота на Витамин Д дефицит при жените с тиреоидит на Хашимото и Базедова болест могат да подпомогнат отношението към спекулативни хипотези.

По-доброто разделение за клиничната практика би било представяне на приносите и като *научно-теоретични* или *научно-приложни*.

*Авторефератът* е с общ обем от 53 страници и по оформление отговаря на изискванията на Медицински Университет – Пловдив. Представя в синтезиран вид всички собствени резултати, както и изводите на поставените цел и задачи.

### **3. Оценка на професионалните и лични качества на докторанта**

За периода на докторантурата – първоначално в редовна, а впоследствие в самостоятелна форма, поради заемане на асистентско място за целите на англоезичното обучение, д-р Мария Митева показва отлична теоретична подготовка по отношение разширената тематика, залегнала в разработваната дисертационна тема, както и изобщо по отношение на ендокринната патология, проявява добро и логично клинично мислене на базата на изградения опит като лекар специалист.

При изпълнение на дисертационната разработка, д-р Мария Митева се утвърди като стриктен, изпълнителен, прецизен и отговорен научен изследовател. За срока на докторантурата придоби умения за работа с литературни източници, разработване на дизайн и провеждане на научно-изследователски клинични проучвания и наблюдения, оформяне на научни публикации и съобщения и презентирането им на научни форуми и конгреси. С оглед работата по темата на дисертацията усвои напълно и прилага ехографско изследване на шийна област, както и остеодезитометрия, макар че поради късното придобиване на остеодезитометър в звеното, измерванията на костна плътност не бяха включени в дисертационното проучване.

Като специалист ендокринолог д-р Митева има достатъчен практически опит и умения да се справя самостоятелно и отговорно с диагностичния и лечебния процес, в т.ч. прилагане на инструменталните методи на изследване (ехография, остеодезитометрия). Активно се включва в ежедневната диагностично-лечебна работа на Клиниката по Ендокринология и болести на обмяната, редовно участва в провеждането на главни визитации и обсъждания на диагностично-лечебни казуси, в процеса на работа изпълнява в срок възлагани задачи. В резултат на системната и старателна теоретична и практическа подготовка успява да анализира проблемите задълбочено, преценките ѝ са адекватни и добре аргументирани. По време на работата си като асистент показва отлични педагогически умения. Нейните лични качества като задълбоченост, трудолюбие и старание в научно-изследователската дейност, търпение и благоразположеност в работата с пациентите и участниците в провежданите проучвания, целенасоченост и инициативност спомогнаха за успешно реализиране и на дейностите по докторантурата.

Като научен ръководител на дисертантката и същевременно ръководител на Катедрата и Клиниката по Ендокринология мога да подчертая, че д-р Мария Митева е изграден специалист и научен работник с отлични възможности за по-нататъшно академично развитие.

Препоръчвам в перспектива д-р Мария Митева да продължи изучаването на калциево-фосфорната обмяна не само при тиреоидна патология, но и при нарушения на други ендокринни жлези, като разшири обхвата на досегашната си работа със системно провеждане на остеодезитометрични изследвания, за което в звеното има такава възможност. Друга препоръка е да се проведат аналогични изследвания и при мъжки пол с оглед от една страна евентуално потвърждаване на някои резултати, а от друга – очертаване на полово-обусловени разлики. По принцип, и в настоящата разработка бяха включени мъже с аналогичната патология, но броят им не беше достатъчен за надеждни статистически анализи, което е логично в резултат на съществуващата диспропорция на честотата на автоимунните тиреоидни заболявания. Допълнителен ограничителен момент беше тежката епидемична обстановка, която възпрепятства набирането на по-голяма група участници в проучването.

Необходимо е също по-широко популяризиране на резултатите от проучванията във връзка с дисертацията и извън нея чрез допълнителни публикации в научната периодика, вкл. в международни списания с импакт-фактор.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд *съдържа клинично значими научни, научно-приложни и приложни резултати, някои от 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 Правилника на МУ - Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Пловдив за приложение на ЗРАСРБ.

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.

18.11.2021 г.  
Пловдив

Изготвил становището: .....  
Проф. д-р Мария М. Орбецова

