



До Председател на Научно жури,
Съгласно Заповед № 255/22.01.2024 г.
на Ректор на МУ- Пловдив
проф. Ангел Учиков, дмн

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Катя Николова Тодорова, д.м.,

Катедра по Кардиология, Пулмология и Ендокринология, Медицински Университет,
Плевен,

Професионално направление: Медицина

Докторска програма: „Ендокринология и болести на обмяната”, шифър 03.01.16

Автор: д-р Димитър Манолов Троев

Форма на докторантурата: Самостоятелна подготовка

Катедра: II Катедра по ВБ, Секция по Ендокринология и болести на обмяната

Тема: „ХРОНИЧЕН АВТОИМУНЕН ТИРЕОИДИТ НА ХАШИМОТО И КОМОРБИДНОСТИ”

Научни ръководители: проф. д-р Мария М. Орбецова, дм, Ръководител Катедра по Ендокринология и болести на обмяната и

проф. д-р Мариела Г. Генева-Попова, дм, Катедра „Пропедевтика на Вътрешните болести „Антон Митов“, Медицински Факултет, Медицински Университет – Пловдив.

I. Общо представяне на процедурата и докторанта:

I.1. Сведение за процедурата: За изготвяне на ”Рецензия” по дисертационния труд на д-р Димитър Манолов Троев бях избрана за външен член на научното жури по процедура за защита на дисертация, съгласно Заповед на Ректора на МУ- Пловдив. В тази връзка ми бяха представени: дисертационен труд, автореферат на дисертационния труд, автобиография и всички научни материали и справки в електронен вид. Документите са предадени в срок, надлежно подредени и съдържат добре оформен доказателствен материал.

Считам, че предоставената документация е в съответствие с изискванията на процедурата по защита за придобиване на ОНС „Доктор“ в МУ – Пловдив и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) (<http://mon.bg>, от 05.05.2018), Правилника за приложението (ПП ЗРАСРБ) му и на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ- Пловдив (от 2022 г.).

Настоящата рецензия е изготвена съобразно изискванията на ЗРАСРБ и Глава II, Раздел I от ПП ЗРАСРБ.

I.2. Професионални данни за кандидата:

Д-р Димитър Манолов Троев е роден през 1964 г. в гр. Пловдив. Завършил е средното си образование през 1982 г. с отличен успех. През 1990 г. е завършил висшето си образование в МУ-Пловдив и от 1991г. е постъпил на работа в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната към УМБАЛ „Свети Георги”. През 2002 г. след конкурс за преподаватели е назначен като „Асистент”, а по-късно е избран последователно за „Старши асистент”, и „Главен асистент” (2015) г. От 2021г. до момента е Административен

асистент в Клиниката по Ендокринология и болести на обмяната. Зачислен е за докторантура на самостоятелна подготовка през 2022г. Д-р Димитър Троев има придобити две клинични специалности - Вътрешни болести (1995 г.) и Ендокринология и болести на обмяната (1998 г.). Има проведени обучителни курсове и придобити високоспециализирани квалификации, свързани с лекарската му дейност. Член е на Българско Дружество по Ендокринология. Владее писмено и говоримо английски език на много добро ниво.

II. Представяне на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 180 стандартни машинописни страници и съдържа следните раздели: „Използвани съкращения” – 1стр., „Увод”-2 стр.; „Литературен обзор” -42 стр.; „Цел”- 1стр.;„Задачи-1” стр.; „Материал и методи”-19- стр.; „Резултати и обсъждане”-80 стр.; „Обобщени изводи”-3 стр.; „Книгопис” 25-стр.; „Приноси”-2 стр.; „Публикации и научни участия”-2стр. В текста са включени 29 таблици и 33 фигури, разположени в логична последователност на изложението. Книгописът е представен от 460 литературни източници, от които 8 на кирилица и 582 на латиница. Трудът е написан на ясен и точен професионален и граматически правилен език.

Оформлението му като цяло е в пълно съответствие с изискванията на Правилника на МУ-Пловдив. Съотношението: обзор: методична: резултатно-разборна част е оптимално и е съответно 40:10:50.

II.1 Актуалност на тематиката

Избраната тема за дисертационна разработка е удачно подбрана и звучи съвременно, поради това, че тиреоидита на Хашимото (ТХ) е с прогресивно нарастваща честота, обхваща широк възрастов диапазон, има завоалирана клинична симптоматика, късно диагностициране и съпътстващи ко-морбидности. ТХ се характеризира с имунна дисфункция и често се съчетава с автоимунни заболявания на някои ендокринни жлези, поради обща имунна диатеза. Но, доколкото ТХ е предпоставка за поява други заболявания, вариращи от въвличане на ендокринни или неендокринни органи, специфични или системни заболявания е не добре проучено. По тази проблематика липсват данни от национални изследвания, както и липсват широко-обхватни проучвания в световен аспект върху точните механизми, участващи в тях.

В светлината на този научен фокус д-р Димитър Троев е разработил своя дисертационен труд. Неговото изследователско търсене е насочено към изучаване на автоимунно (АИ) обусловените ендокринни и неендокринни нарушения при хронични заболявания, съчетаващи се с ТХ. Изследване с такъв дизайн и всеобхватност е първо по рода си за България и частично за света.

II.2 Заглавието на дисертационния труд е конкретно и отразява същността на разработката.

II.3 Литературният обзор е много добре структуриран и е оформен на 42 страници. Той включва актуална информация, която е изцяло насочена към проблема.

В началото д-р Троев предоставя научна информация относно естеството на ТХ като клинична нозология, като в съвременен и разширен план описва епидемиологията, имуногенетиката, хистологията, клиничната симптоматика, промените в тиреоидната функция, диагностичните методи, клиничната еволюция, усложненията и терапевтичните подходи. Специално внимание е отделено на генетичните рискови фактори с подробното анализиране на класическите гени, асоциирани с HLA, Не-HLA гените и новоткритите генни полиморфизми и подробното изясняване на моделите на генетична предразположеност към АИ диатеза. Много детайлно са обяснени сложните имунни механизми на орган-специфичния автоимунитет и връзката между автоимунитет при ТХ и

нетиреоидни автоимунни заболявания (НТАиЗ). В светлината на нови литературни данни са представени рисковите фактори на околната среда, допринасящи за възникване на автоимунни тиреоидни заболявания (АИТЗ) при генетично предразположени лица. С голяма вещина са анализирани данните за свързаност на ТХ с различни АИ заболявания - тиреоидни и нетиреоидни, в т.ч. ендокринни и неендокринни като асоциирани с ТХ коморбидности. Специално внимание е отделено на съчетаността с хромозомопатии, автоимунни артропатии и болести на съединителната тъкан.

В следващото изложение, д-р Троев в логична последователност разглежда ТХ в рамките на автоимунния полигландуларен синдром (АПС). В него, прецизно и задълбочено са описани патофизиологичните механизми на имунната дисфункция, характерна за АПС. Като обобщено заключение авторът изтъква комплексността и сложността на имунните регулации и липсата на яснота относно детайлното разбиране на точните патогенетични механизми, участващи в едновременното ангажиране на различни ендокринни и неендокринни структури в единен патологичен процес. Оригинален е диференциално-диагностичното анализиране на АПС с различни синдроми, при които засягането на няколко ендокринни жлези не е резултат от АИ процес, а следствие на генетични аномалии, инфилтративни процеси и др. Счита се, че тези детайлизирани научни данни обогатяват медицинското познание.

В следващите части на литературния обзор в логичен и последователен порядък е направен подробен разбор на редица обширни проучвания и метаанализи, които анализират свързаността на различни заболявания на съединителната тъкан, като съчетани с ТХ коморбидности. С голяма вещина са анализирани данните за свързаност на ТХ с ревматоидния артрит (РА), определени хромозомопатии и други автоимунни артропатии.

Специално внимание е отделено на стомашно-чревните заболявания и промените в чревния микробиом. Като значими за медицинското познание са заключенията, относно ролята на зонулина и чревния микробиом за метаболитна дисфункция и тиреоиден автоимунитет. Д-р Троев изтъква, че в литературата не се откриват експериментални данни за налична пряка причинно-следствена връзка между промените в чревния микробиот и възникването на автоимунния тиреоидит на Хашимото.

Така посочените акценти от литературния обзор са подробно представени и дискутирани, според данните от най-съвременните литературни източници и това придава висока доказателствена стойност на литературното ревю. Д-р Троев е синтезирал, разбираемо обяснил и обсъдил в детайли описаните връзки и механизми, свързващи ТХ с неговите ко-морбидности и това показва неговата висока научна информираност. Така се потвърждава способността на д-р Троев за самостоятелно провеждане на научно изследване.

II. 4 Целта на дисертацията е формулирана ясно и точно, а именно, да се установи видът и честотата на асоциираните автоимунни и неавтоимунни заболявания в рандомизирана представителна извадка от българска популация хоспитализирани пациенти с доказан автоимунен тиреоидит на Хашимото, както и връзката между ТХ и неговите ко-морбидности. Тя съответства на заглавието и възможностите на проучването, базирано на разширен набор от клиничко-лабораторни и инструментални методи.

С изпълнение на поставените девет конкретни **задачи** се отговаря напълно на поставената цел.

Оформлението и подреждането на задачите в логична последователност отразява умението на д-р Троев да структурира и проведе научното изследване.

II. 5 Материал и методи: Този раздел е написан много детайлно и подробно. Представен е дизайн на научното изследване, изследователската популация, подбора на изследователските групи, критериите за участие, етичните изисквания, стъпките при провеждане на научното изследване, спецификата в изследователските и статистически методи.

Дизайна на проучването е оформен от четири проучвания и включва: две рандомизирани срезови проучвания върху извадка от хоспитализирани пациенти в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, един ретроспективен анализ на данните при рандомизирана представителна извадка от хоспитализирани в Клиника по Ревматология пациенти с ревматоиден артрит (РА) и едно проучване върху пациенти с новодиагностициран тиреоидит на Хашимото. Първият рандомизиран срезови анализ обхваща 447 пациенти с доказан ТХ и цели да анализира клиничната характеристика на ТХ и установи съчетанието му с други заболявания. Вторият рандомизиран срезов анализ обхваща 67 пациенти със захарен диабет тип 1 (ЗДт1) с оглед оценка разпространението на ТХ и респективно развитие на АПС тип 3. Ретроспективният анализ изучава данните на 180 пациенти с доказан РА по отношение асоцииране с аутоимунен ТХ и влиянието на ТХ върху клиничния ход на РА. Четвъртото проучване е върху 106 пациенти с новодиагностициран ТХ с цел изследване нивата на зонулин при различно функционално състояние на щитовидната жлеза (щ.ж.).

Изследователската популация е представена от общо 924 участника, от които 800 активни пациенти и 124 здрави лица. Всички участници в четирите проучвания изпълват критериите за подбор на пациенти и контроли. Спазени са етичните изисквания с подписване на информирано съгласие за участие в изследването и одобрение от Комисията по Научна етика към Съвета по научно-изследователска дейност при Медицински Университет – Пловдив с протокол № Р-2444/36.10.2020 г.

Изследвани показатели: Проследени са серумните нива на: TSH, FT4, FT3, anti-TG, anti-TPO, Insulin, ACTH, Cortisol, LH, FSH, E2, T, P_g, SHBG, androstendion, DHEA-S, PRL и Zonulin. Целенасочено са изследвани серумните нива на индивидуални белтъци (IgA, IgM, IgG, CRP, C3, C4) и имунологични маркери [Ревма фактор, антитела срещу циклични цитрулинирани пептиди (анти-CCP), антитуклеарни антитела]. Описани са характеристиката и методиката на всички проведени клинично-лабораторни и хормонални изследвания, като подробно е представена аналитичната надеждност на метода. Спазени са всички условия за вземане на кръв за хормонален анализ, което позволява правилна интерпретация на получените резултати.

Инструментални изследвания: При всички пациентки е осъществена ехография на щитовидна жлеза, а при необходимост и тънкоиглена аспирационна биопсия. При пациентите от третото проучване е проведено рентгеново изследване на ръце и стъпала.

Статистически анализ: Достоверността на получените резултати е доказана с използването на съвременни методи за статистическа обработка като дискриптивен, алтернативен, вариационен, параметричен, непараметричен, дисперсионен, корелационен

анализи, тест на Стюдънт и графичен метод. Използван е статистически пакет SPSS версия 19.0 (Chicago, IL, USA), а за графичен анализ – MS Office Excel 2013.

Оценявам този раздел като много подробен и детайлно оформен, с оригинален начин на представяне на дизайна на проучванията, подбора на включените участници, тяхното разпределение и възможност за сравняване с контролна група лица, иновативност на изследваните параметри и доказателствена статистическа обработка.

II.6 Резултати и приносна значимост на разработката за науката и практиката:

Изпълнена е напълно целта на първото проучване. Потвърждава се, че ТХ е почти петкратно по-чест при женския пол, преобладава във възрастта между 30г. и 60 г. и е с най-голямо разпространение в четвърта декада. Оценката на функционалния статус показва, че най-честото функционално състояние е еутиреоидно (75%). Специфично за тиреоидната аутоимунна дисфункция са големите вариации в титрите на антитиреоидните антитела (АТА), което отразява различията в АИ активност. Сравнението на антропометричните данни по пол показва, че мъжете са с по-висок ръст, тегло и ИТМ. Клинико-лабораторните изследвания показват присъщите за мъжки пол по-високи стойности на всички изследвани показатели. Оценката на метаболитната характеристика доказва относително голям процент на метаболитна дисфункция – метаболитен синдром (26.85%), предиабетни състояния (0.89%) и ЗД тип 2 (20.13%) с еднакво честотно разпределение между двата пола. Наблюдава се многообразие от съпътстващи АИ и неавтоимунни ко-морбидности сред пациентите с ТХ с много висока честота на изява - при 379 (84.8%), без полово обусловени различия в честотата на съпътстващите ко-морбидности - 83.6% при жените и 90.7% при мъжете, с изключение на хематологичните заболявания, където превалява мъжкия пол - 20% при мъжете и 11% при жени. Висок е процентът на АИ ко-морбидности – 13.65%, ТХ се явява компонент на АПС тип 3 в 7.16% от случаите. Констатира се висока честота на хипофизни и надбъбречно-корови аденоми. Оценката на ко-морбидността по отношение на тиреоидния статус показва, че общи ко-морбидности се наблюдават в 85.9% от пациентите с еутиреоидно състояние, а по отношение на имунологичния статус – само при позитивиране на ТSH-рецепторните антитела. С увеличаване на възрастта вероятността от развитие на заболявания в популацията с ТХ се увеличава. С най-висока честота са съпътстващите сърдечно- и мозъчно-съдови и ендокринно-обменни заболявания, носещи висок сърдечно-съдов и метаболитен риск. По-често се откриват анемия и гастроентерологични заболявания. Относително висока е честота на регистрираните злокачествени заболявания (3.58%), от тях най-голям дял има карциномът на млечната жлеза (1.61%). Коректно е обяснено от авторът, че вероятно съществува общ патогенетичен механизъм отговарящ за възникване и свързаност между АИТЗ и неопластични заболявания и е необходим ранен целенасочен скрининг.

Първото проучване завършва с 14 добре оформени изводи, като някои от тях съдържат в себе си и препоръки. Те са формулирани въз основа на рисковото действие на ТХ и се отнасят до това, че ТХ, дори при напълно еутиреоидно състояние, носи потенциален риск за развитие на различна АИ и неавтоимунна патология. Голямото разпространение на метаболитни, сърдечно-съдови и мозъчно-съдови заболявания при пациентите с ТХ изисква щателна оценка на въглехидратни и липидни показатели и сърдечно-съдова функция, независимо от функционалното състояние на щ.ж. Поради това, че връзката на ТХ с някои заболявания и нарушения е все още не достатъчно добре проучена, при клинична суспекция е необходимо целенасоченото им търсене чрез

функционални и имунологични биомаркери, като се има предвид възможността им за бъдеща поява във времето. Още при диагностициране на ТХ се изисква активен скрининг за железен и В12-дефицит с оглед ранна диагностика и навременно лечение.

Всички тези данни имат значим научно-приложен характер. Те са оригинални по своята същност за България и имат съществена клинична стойност. Научно-практическата значимост на тези резултати се разширява и от необходимостта за ранен скрининг на някои от съпътстващите ко-морбидности в насока на своевременна диагностика и лечение.

Изпълнена е целта и на второто проучване. Установено е, че процентното разпределение на АПС тип 3А е 3.58% при ТХ, докато при ЗДт1 честотата на АПС тип 3А е съществено по-висока - 20% при мъжете и 32.4% при жените. Фамилна обремененост с АИТЗ в сигнификантно по-висока изява се доказва само при жените със ЗДт1. Въз основа на тези данни се изгражда необходимост от активен скрининг за търсене на АИТЗ при лица със ЗДт1, както и за въглехидратни нарушения и имунна увреда на ендокринния панкреас при лица с ТХ, независимо от фамилната обремененост и моментното клинично състояние.

Представените резултати са оригинални за България и имат висока научна и практическа стойност. Те са с изключително ценни, защото оценяват риска от ранната изява на АПС тип 3 сред пациентите страдащи от двете най-чести АИ ендокринни заболявания - ЗДт1 и ТХ.

Третото проучване е насочено към доказване на взаимовръзката ТХ и РА. То цели от една страна да проучи разпространението на ТХ при пациенти с РА и влиянието му върху клиничния ход на протичане, а от друга - прогресията на тиреоидния автоимунитет при пациенти със съчетана патология (РА и ТХ). В това изследване първоначално са били включени 210 болни с доказан ранен РА (рРА) и 126 клинично здрави лица, проследени във времеви интервал между 3 и 5 години. Данните показват, че АИТЗ се наблюдават сигнификантно най-често при болни с АИ ревматологични заболявания. С най-висок относителен дял са пациентите с рРА и ТХ. Потвърдена е ролята на имунната тиреоидна дисфункция, като се доказва преобладаване на анти-тиреоглобулинови (Тg) антитела в серума на пациентите с рРА в сравнение с пациенти с други АИ заболявания (СЛЕ, болест на Бехтерев, псориатичен артрит), неавтоимунни ревматологични заболявания (остеоартроза), както и със здравите контроли. Анти-тереопероксидазни (ТРО) антитела се установяват само при болни с рРА. Относителният дял на болните с РА, които притежават и двете тиреоидни автоантитела е достоверно по-голям от този при здравите контроли и пациентите с неавтоимунни ревматологични заболявания.

Така представените резултати имат съществен научно-приносен характер. Оценката на тиреоидния статус и автоимунитет при пациенти с новодиагностициран РА е новаторско и оригинално. В обсъждането, д-р Троев коментира, че в литературата има публикувано само едно проучване върху тиреоидните нарушения на пациенти с новодиагностициран РА. Той представя и своето обяснение за този феномен като израз на начално АИ нарушение, възникнало чрез общ генетичен механизъм, предопределен от сходна HLA принадлежност. Оригиналеност на дисертационното проучване на д-р Троев е и проследяването на АТА и функцията на щ.ж. при болните с рРА за пет годишен времеви хоризонт. Наблюдението показва прогресивно увеличаване на броя пациенти с рРА, които развиват АИТЗ, с преобладаване на женския пол.

Търсенето на отговор дали наличието на АИТЗ при болни с рРА оказва влияние върху активността на болестта и нейния изход потвърждава ролята на автоимунната тиреоидна дисфункция при пациентите с РА в хода на времето. На петата година от проследяването броя пациенти с ранен РА и позитивирани АТА нараства още с 20%, а на 11-та година - с други 10%. Доказва се, че съчетанието на РА с ТХ не повлиява значимо болестната активност на РА, нито в началото, нито в еволюцията му, но е свързано с изразени рентгенографски изменения на ставите през първите три години. Допуска се, че откритите ставни нарушения се характеризират повече със загуба на хрущяла, отколкото с деструкция на периастикуларната кост.

Представените от д-р Троев резултати потвърждават значимостта на ТХ в началото на РА като бъдещ рисков фактор за по-тежка загуба на ставния хрущял. Налага се извода, че при пациенти с РА е необходим първоначален скрининг за АИТЗ, независимо от наличието на клинична симптоматика, като в еволюцията на заболяването е важно проследяване на функционалното и имунологично състояние на щитовидната жлеза.

Резултатите от втората част на третото проучване са също новаторски и оригинални по своята същност, защото в литературата има само единични съобщения за корелация между клинични и лабораторни показатели на РА и тиреоидните автоантитела при едновременно изследване, като в тях не се открива връзка между изследваните параметри. До момента на написване на дисертационния труд, значението на тиреоидните заболявания за дългогодишната тежест на рентгенологични промени на ставите не е оценявано от други автори.

Четвъртото проучване има за цел да изследва връзката между нивата на серумен зонулин с някои клинични и лабораторни параметри при тиреоидит на Хашимото. Тестваната хипотеза е, че чревната пропускливост е увеличена при ТХ и при други ендокринни заболявания, като ЗДт1. Доказва се, че нивата на серумен зонулин са трикратно по-високи при пациентите с ТХ над референтните стойности при здрава популация според нормата за съответния кит, без полови и възрастови различия. Пациентите с наднормено тегло и затлъстяване също имат по-високи нива на серумен зонулин. Доказва се положителна корелация на зонулина с телесното тегло, ИТМ и с НОМА индекса при пациенти с ТХ и такива с обезитет. Оценката спрямо функционалния статус на щ.ж. показва, че най-високи, но не сигнификантни стойности на зонулин се установяват само при лица с хипотиреоидизъм. Установена е позитивна връзка между зонулина и свободния тироксин. Не е доказана връзка между зонулина и антитиреоидните антитела.

Тези данни са оригинални за България и за света, защото за първи път в национален и международен мащаб се изследва зонулин при ТХ и се анализира взаимовръзката му с клинични, клинично-лабораторни, хормонални и имунологични показатели. Получените резултати за по-високи нива на зонулин при ТХ потвърждават повишена чревна пропускливост. Доказването на връзка между повишените нива на зонулина и наднорменото телесно тегло и затлъстяването подкрепя ролята му в патогенезата на обезитета и свързаните с него метаболитни нарушения.

Обсъждането, което е направено към всеки подраздел, следва логиката на изложението и обективно съпоставя получените собствени данни с множество резултати от научната литература. Стойностни и ценни са авторските разсъждения, свързани с обяснението на получените резултати, по-специално към тези данни, където има

разнопосочност между получените резултати и данните от литературните източници, което е отражение на способността на докторанта да анализира, синтезира и интерпретира научната информация.

II.7 Изводи: Въз основа на получените резултати д-р Троев извежда 15 извода, представляващи същността на получените резултати. Приемам всички изводи за съществени и оригинални за нашата страна.

II.8 Приноси: Д-р Троев е предложил общо 15 приноси, които са подразделени на четири подгрупи. От тях първите пет са с оригинален характер и имат особена ценност и значимост. Четири от приносите са с потвърдителен характер, други четири са с научно-теоретичен и два с научно-приложен характер.

Последните два приноса съдържат в себе си и препоръки за активно проследяване на лицата с диагнозата на съответното заболяване, както и стриктно проследяване в насока поява на тиреоидна патология в хода му, поради голямата честота на съпътстващия сърдечно-съдов и метаболитен риск.

II.9 Книгопис: Цитирани са 8 български източника. В българската научна литература по темата има много малко публикации. Интересът в **световен** аспект по проблема е изключително висок и това обяснява множествеността на цитираните чуждестранни автори.

Направената библиографска справка потвърждава високата информираност на докторанта по разработваната теза.

III. Автореферат: Към материалите по защита е представен автореферат на дисертацията. Той съдържа в съкратена форма текста на съответните раздели и обобщава най-съществените данни от методологията, анализирани резултати, изводите и приносите. Оформлението на автореферата е в пълно съответствие с изискванията на Правилника на МУ-Пловдив.

IV. Критични бележки: Нямам критични бележки по съществуването на дисертационния труд.

V. Преценка на публикациите по дисертационния труд: Във връзка с дисертационната разработка до момента са представени: 1 участие в монография, 8 пълнотекстови публикации, от които 2 в международни списания, 1 с импакт-фактор и 2 публикации в сп. *Folia Medica* с характер на международно; 7 участия в научни конференции (3 международни) и участие в 2 научно-изследователски проекта.

Въз основа на това, научната активност в периода на разработване на труда се оценява като максимална.

VI. Обобщение: Дисертационната работа на д-р Димитър Троев е завършено и оригинално научно проучване, състоящо се от четири самостоятелни изследвания. В първото той обединява в един фокус съществуващите противоречия и непълнотата в знанията по отношение на връзката ТХ и ко-морбидности и добавя и друга, много оригинална гледна точка, търсеца отговор на въпроса, дали асоциираните с ТХ имунни нарушения биха могли да доведат до възникване на ендокринни и неендокринни заболявания от имунен и неимунен характер. Резултатите дават основание да се приеме това съчетание и доказват съществуване на взаимносвързана зависимост между специфичен генотип, обща имунна диатеза, наследственост, фактори на средата и клиничния ход на съпътстващите заболявания и тяхната прогресия. В светлината на получените резултати д-р Троев анализира характеристиката на ТХ и на най-честите ко-морбидности, честотата им, тяхната специфичност на изява и избора на клинично поведение относно възможностите за своевременна диагностика и редукция на очакваните неблагоприятни усложнения. Той обуславя необходимостта от прецизно изследване на тиреоидната функция и автоимунитет още при поставяне на диагнозата на съответното

автоимунно заболяване, както и стриктно проследяване в насока поява на тиреоидна патология в хода на заболяването. Подчертава, че при диагностициране на ГХ– трябва целенасочено да се търсят други АИ болести от различни органи и системи.

Всички постигнати резултати, направени анализи, обобщения, изводи, приноси и препоръки имат важно практическо значение за нашата страна и те дават основание ГХ и неговите ко-морбидности да бъдат разглеждани като медицински и обществено значим здравен проблем, дори и само заради дела на имунните и метаболитни нарушения и свързания с тях ендокринно-метаболитен и съдов риск. Също така, някои от тях са с оригинален характер и приносна стойност не само за българската, но и за световната медицинска наука.

VII. Заключение: Дисертационният труд на д-р Димитър Троев е детайлно и прецизно разработен и заслужава висока оценка. Той предоставя клинично-значими научни и научно-приложни резултати, повечето от които представляват оригинален принос в чуждестранната и българската медицинска наука. По своят обем и всеобхватност на проблема, обширна методология, голям брой включени участници, специфичен дизайн, състоящ се от четири проучвания, множественост на изследваните и анализирани клинично-лабораторни, хормонални и имунологични параметри, много точни и прецизно получени резултати, аналитичност и задълбоченост, значими изводи и оригинални приноси научния труд на д-р Троев надхвърля изискванията за ОНС“ Доктор“.

Въз основа на гореизложеното считам че разработената тема ”ХРОНИЧЕН АВТОИМУНЕН ТИРЕОИДИТ НА ХАШИМОТО И КО-МОРБИДНОСТИ” е актуална и дисертационна, отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за устройството и дейността на МУ-Пловдив за придобиване на образователна и научна степен „Доктор” по докторска програма „Ендокринология”.

С убеденост давам своята **положителна** оценка за дисертационния труд на **д-р Димитър Манолов Троев** и убедено препоръчвам на членовете на уважаемото Научно жури да дадат положителен вот за реализиране на процедурата по присъждане на докторска степен на д-р Димитър Манолов Троев въз основа на представения от него дисертационен труд.

24.01.2024г.
Плевен

Изготвил рецензията:
доц. Катя Годорова дм

Заличено на основание
Чл.5 §1, 6. "Б" Регламент (ЕС)2016/679

