

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ВАРНА
„Проф. д-р Параскев Стоянов“
Ул. „Марин Дринов“ 55, Варна 9002, България
Тел. : 052/ 65 00 57, Факс: 052/ 65 00 19
e-mail: uni@mu-varna.bg, www.mu-varna.bg



MEDICAL UNIVERSITY - VARNA
"Prof. Dr. Paraskev Stoyanov"
55, Marin Drinov Str., 9002 Varna, Bulgaria
Tel.: +359 52/ 65 00 57, Fax: + 359 52/ 65 00 19
e-mail: uni@mu-varna.bg, www.mu-varna.bg

РЕЦЕНЗИЯ

от

**ПРОФ. Д-Р ЛЮДМИЛА БОНЧЕВА АНГЕЛОВА, ДМ, РЪКОВОДИТЕЛ
КАТЕДРА „МЕДИЦИНСКА ГЕНЕТИКА“**

Специалност и научна степен – Професор по медицинска генетика, доктор по медицина

Институция – МУ „Параскев Стоянов“ Варна

Адрес и контакт: бул. „Христо Смирненски“ №1, УМБАЛ Св.Марина Електронен адрес: liudmila.angelova@mu-varna.bg, тел. 0898684701, сл. тел. 052/978225

относно:

Дисертационен труд на **тема** „Епидемиологично проучване на невромускулните заболявания във Варненския регион“

Автор: д-р Маргарита Венелинова Грудкова, асистент, докторант

Форма на обучение- в редовна форма на обучение в Катедра „Нервни болести и невронауки“, МУ Варна, зачислена по докторантска програма „Неврология“ за придобиване на **ОНС „Доктор“** по медицина, в област на висше образование: 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление: 7.1 „Медицина“, научна специалност: „Неврология“.

Научни ръководители: Проф. Д-р Ара Гарабед Капрелян д.м.н.

Проф. Д-р Ивайло Любомиров Търнев д.м.н.

Процедура по защита:

Съгласно Заповед № Р-109-215/29.03.2023 г. на Ректора на МУ – Варна съм определена за член на Научното жури, а на основание Протокол № 1/10.04.2023 г. от първото (он-лайн) заседание съм определена за председател на Научното жури и рецензент на дисертационния труд на д-р Маргарита Венелинова Грудкова за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ по научна специалност „Неврология“.

Д-р Грудкова е зачислена като редовен докторант със Заповед № Р-109-91/18.03.2013 г. на Ректора на МУ-Варна и е отчислена със Заповед № Р-109-227/25.04.2018 г. на Ректора на МУ - Варна на основание на доклад с Вх.№ 102-763/27.03.2018 г. от проф. д-р Ара Капрелян, д.м.н., Ръководител Катедра „Нервни болести и невронауки“ и решение по Протокол № 2/23.04.2018 г. на Факултетен съвет на МУ Варна.

Етапите на докторантурата са спазени за допускане до защитата с решение на ФС и АС от 2023 след Доклад на Ръководител Катедра, „Нервни болести и невронауки“ проф.д-р С.Андонова, дм, свързан с продължителен отпуск по майчинство на докторантката.

Промяна на първоначалната тема и научно ръководство няма.

По процедурата за защитата д-р Грудкова е представила всички необходими материали съгласно изискванията на ПРАС на МУ–Варна.

Дисертационният труд на д-р Маргарита Грудкова е изработен в Катедра по нервни болести и невронауки на МУ – Варна и Клиника по Нервни болести към УМБАЛ „Св. Марина“ Варна. Той е обсъден и насочен за защита от Катедра по “Нервни болести и невронауки”, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна.

Настоящата рецензия е разработена и представена съобразно изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Република България /ЗРАСРБ/, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в Медицински университет /МУ/ - Варна. Декларирам, че нямам конфликт на интереси с автора на дисертационния труд.

Кратки биографични данни и професионална квалификация:

Д-р Маргарита Венелинова Грудкова е родена на 13.08.1986 г. в град Велико Търново, където завършва средното си образование (2005 г.) в ПМГ „Васил Друмев“. През 2012 г. завършва МУ – Варна, специалност „Медицина“ (Диплома за висше образование ОКС „Магистър“, Рег. № 001914/15.11.2012 г.).

През същата година започва работа като медицински представител във Фармаконс АД, където работи две години до м. ноември, 2014 г. Междувременно, от м. март 2013 г. е зачислена като докторант, в редовна форма на обучение в докторска програма “Неврология” към УС “Нервни болести” на Катедра по Нервни болести и невронауки, МУ Варна, а през 2014 - като лекар-специализант в Първа неврологична клиника на УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – Варна.

Академичното си развитие д-р Грудкова започва през 2021 г., когато след спечелен конкурс става редовен асистент към Катедра „Нервни болести и невронауки“ на МУ- Варна. През същата година придобива и специалност „Нервни болести“ (Свидетелство за специалност №4520/считано от 01.01.2021г.). В автобиографията не са отразени данни за проведени специализации и курсове у нас/чужбина, както и участия в научни проекти.

Член е на Българския лекарски съюз и Българското дружество по неврология. Владее английски език. Има добри умения за работа в екип, комуникация и организация.

Структура на дисертационния труд:

Представеният за защита дисертационен труд е **структуриран** съгласно приетите изисквания: 109 страници, илюстриран с 16 фигури и 4 таблици. В списъка на литературата са включени общо 313 литературни източника (13 на кирилица и 300 на латиница) от които над 80% от последните десет години. Дисертацията включва: съдържание (2 стр.), съкращения (1 стр.), въведение (2 стр.), литературен обзор (50 стр.), работна хипотеза, цел и задачи (2 стр.), клиничен контингент и методи (3 стр.), резултати от проучването и обсъждане (21 стр.), изводи (1 стр.), приноси (1 стр.), библиография (24 стр.), публикации свързани с дисертационния труд (1 стр.).

Дисертационният труд засяга *актуална* тема свързана с наследствената неврологична патология – редки болести с огромна генетична и клинична хетерогенност водеща до трудна разпознаваемост при пациентите. В този смисъл важно социално-икономическо значение има задълбоченото охарактеризиране на клиничния фенотип и молекулярно-генетичната диагноза за определяне риска от прогресия, преживяемост и инвалидизация на болните с различни наследствени неврологични заболявания в огромен регион от страната.

Литературния обзор впечатлява с обема си (50 страници, 1/2 от общия обем на дисертацията - без обобщение), в който авторът правилно систематизира и представя научната информация по разработваната тема, на места, с излишни пропедевтични детайли. Представена е богата научна библиография, която показва доброто познание на докторанта на значими приноси от световно признати водещи невролози у нас и чужбина с допълнени най-съвременни референции.

Целта на настоящия дисертационен труд е „Да се проучат молекулярно-генетичните и клинично-епидемиологични характеристики на група от болни с невромускулни, метаболитни и наследствени заболявания на ЦНС във Варненски регион“.

Основните **задачи** са осем на брой.

1. Да се съберат епидемиологични данни за група от болни с невромускулни, метаболитни и наследствени заболявания на ЦНС във Варненски регион.

2. Да се проведе сравнително молекулярно-генетично и клинично изследване на болни с наследствени невромускулни заболявания (миопатии, полиневропатии, СМА).

3. Да се проведе сравнително молекулярно-генетично и клинично изследване на болни с наследствени метаболитни заболявания (болестта на Wilson и болестта на Niemann-Pick).

4. Да се проведе сравнително молекулярно генетично и клинично изследване на болни с наследствени заболявания на ЦНС (вродени атаксии).

5. Да се проучат етническите и демографските различия в заболеваемостта от наследствени неврологични заболявания.

6. Да се сравнят получените епидемиологични данни за Варненски регион с разпространението на наследствените неврологични заболявания в страната и чужбина.

7. Да се потвърди клиничната приложимост и значимост на теренните проучвания като скринингов метод за ранно откриване на пациенти с наследствени неврологични заболявания в действителната клинична практика.

8. Да се проучат, идентифицират и опишат клинични случаи на новооткрити наследствени неврологични заболявания.

Особен практически интерес предизвиква поставянето за изпълнение на 7 и 8 задача, свързани съответно с клиничното описание на обхванатия контингент пациенти, и с възможностите за пре-симптоматично откриване на родственици чрез *селективен скрининг* при теренно проучване.

Материал и методи - разделът е представен в ограничен обем от 3 страници. В проучването са включени общо 120 пациенти (74 мъже и 46 жени) от Варненска област, на възраст от 5 до 72 г., със следните заболявания: болест на Уилсон (21), болест на Хънтингтън (15), GNE миопатия (19), наследствени полиневропатии (35), прогресивни мускулни дистрофии (10), спинална мускулна атрофия (7), болест на Niemann- Pick (4), фацио- скапуло- хумерална мускулна дистрофия (3), мутация в полимераза 3 гена (2), дистална миопатия с дефицит на филамин С (2), конгенитална атаксия (2).

Използвана е база данни от а) Клиниката по Нервни болести на УМБАЛ „Св. Марина”, б) Катедрата по медицинска генетика при МУ- Варна, в) Национална генетична лаборатория, 4) Експертния център по наследствени неврологични и метаболитни болести на УМБАЛ „Александровска” и г) данни от участие на докторанта в теренни проучвания с цел обследване на родственици на пробанда и уточняване типа на унаследяване. Използвани са (с известни неточности в категоризирането) следните групи методи: а) документален метод (т.н. „архивен“ в категория „епидемиологичен), 2) клинични (преглед, образни и други инструментални техники и подходи) 3) лабораторни (молекулярно-генетичен, ензимна диагностика), 4) генеалогичен (родословен анализ). Няма данни за прилагане на статистическите методи - предпоставка за добра статистическа достоверност на получени резултати в епидемиологичното проучване.

Изследователските методи (документални, клинични, лабораторни) посочват *мултидисциплинарния характер* на дисертационния труд със същественото участие високо-квалифицирани екипи от клинични и лабораторни специалисти за решаване на поставените задачи. Те са добре познати, системно използвани и утвърдени в медицинската практика. Не е уточнено какъв период от време обхваща проучването с ретроспективен характер.

Резултати и обсъждане - получените резултати са описани и онагледени в 3 таблици и 16 фигури за подкрепа на поставените задачи. Те са групирани в 3 големи раздела от *наследствената* патология срещана в неврологичната практика: а) невро-мускулни заболявания, б) метаболитни нарушения (вродени грешки на

обмяната) и в) заболявания в ЦНС. Подробно са описани демографските и клинични и генетични характеристики на обхванатите пациенти.

Докторантът дава аргументирано обяснение на разглежданите резултати, като показва добри познания в анализа на данни от лабораторни изследвания и *логична взаимовръзка на всички компоненти на поставените задачи*. Познава добре и цитира водещи български изследователи невролози със световен принос в областта на генетиката и клиничната практика в съпоставителен контекст на прицелната група пациенти.

Изводи

1. Сравнителното молекулярно-генетично и клинично изследване показва, че кохортата от болни с GNE миопатия е генетично хомогенна, причинена от една и съща мутация, но клинично хетерогенна с изразена клинична вариабилност на фенотипа.
2. Проучените етнодемографски данни разкриват, че всички болни с GNE миопатия принадлежат към *ромския* етнос от групата на ромите мюсюлмани (хорахане-рома).
3. Хорейта на Хънтингтън е диагностицирана основно сред българския етнос, като не е установена сред *ромите*.
4. Епидемиологичното и молекулярно-генетично изследване разкрива, че болестта на Уилсън е установена сред *трите етноса*, като най-често откритата мутация е H1069Q в хомозиготно състояние.
5. Сравнителното молекулярно-генетично и клинично изследване установява значителна клинична хетерогенност по отношение на наследствените моторни и сетивни невропатии, като във Варненски регион са идентифицирани 10 различни форми.
6. Проучените етнодемографски данни разкриват, че трите от формите - НМСНЛ, НМСНР и ККЛДН са установени единствено сред *ромския* етнос.
7. Идентифицираните болни с интермедиерен тип Niemann- Pick тип В са от *ромски* произход.
8. Описаната за първи път нова клинична форма на конгенитална церебеларна атаксия разкрива ролята на мутацията на гена GRM1, кодиращ метаботропния глутаматен рецептор 1, в патогенезата на заболяването.
9. Сравнителните епидемиологични данни за Варненски регион показват сходно разпространение на наследствените неврологични заболявания в страната и разкриват близка с тази в чужбина честота.
10. Теренните проучвания са лесно приложим и надежден скринингов метод за ранно откриване на пациенти с наследствени неврологични заболявания в действителната клинична практика.

Начинът за представяне на изводите е приемлив. Има възможност за обединяване на някои от тях на различен принцип: етнически (2,3,6,7), или клинично-групов или молекулярно-генетичен; редакция на 9 извод.

Приносите са обобщени :

1. За първи път у нас са събрани и анализирани епидемиологични данни за голяма група от болни с редки невромускулни, метаболитни и наследствени заболявания на ЦНС във Варненски регион.
2. За първи път у нас е проведено сравнително молекулярно-генетично и клинично изследване на болни с наследствени невромускулни (миопатии, полиневропатии, СМА), метаболитни (болест на Wilson и болест на Niemann-Pick) и наследствени заболявания на ЦНС (вродени атаксии) във Варненски регион.
3. Извършено е сравнително проучване на демографските и етническите различия в заболеваемостта от наследствени неврологични заболявания във Варненски регион.
4. Проучена е клиничната вариабилност в протичането на GNE миопатията, причинена от мутация р.1618Т със засягане на киназия домейн на ензима.
5. За първи път в света е идентифицирана и описана нова форма на наследствена церебеларна атаксия причинена от мутация на гена GRM1, кодиращ метаболитния рецептор 1 в 6 хромозома.
6. Събраните епидемиологични данни за Варненски регион са сравнени с разпространението на наследствените неврологични заболявания в страната и чужбина.
7. Потвърдена е клиничната приложимост и значимост на теренните проучвания като скринингов метод за ранно откриване на пациенти с наследствени неврологични заболявания в действителната клинична практика.
8. Събраните молекулярно-генетични и клинично-епидемиологични база данни позволяват да се създадат електронен регистър за болните с наследствени неврологични заболявания във Варненски регион

Със сериозна заявка за *оригиналност* в българската и чуждестранната научна общност са приноси съответно 5ти и 1ви, придаващи сериозна стойност на настоящия дисертационен труд. По мое мнение, съществено значение има и принос 8, който прави възможно охарактеризираната база данни да се превърне в електронен регистър за болните с наследствени неврологични заболявания във Варненски регион. На уточняващо редактиране подлежи 3ти (сравнително проучване на заболеваемост). С *потвърдителен* характер е 7 ми принос, свързан със селективния скринингов подход като форма на екстензивно фамилно обхващане и генетична профилактика, който е и търсен важен фактор в работната хипотеза на докторанта.

По научната си разработка д-р Грудкова е представила 4 пълно-текстови публикации в български периодични научни издания: *Известия на Съюза на учените*, 2014, сп. *Българска Неврология*, 2015, *Редки болести и лекарства сираци*, 2015, *Bulg Med*, 2014, (съобразно ПРАС на МУ Врана се изискват минимум 3 пълнотекстови публикации).

Авторефератът е написан на 44 страници и съответства на дисертационния труд.

Критични бележки, коментар и препоръки към дисертационния труд:

Отделните бележки и коментари са представени към съответните раздели.

Тук бих могла да коментирам обобщеното си виждане върху научната разработка – по същество тя представлява дескриптивно-епидемиологична и клинично-генетична характеристика на пациенти от Варненски регион с наследствена неврологична патология. Достойнствата, изразени в работата са свързани със селекцията на контингент с хетерогенна патология, задълбочен анализ и стремеж към изграждане на регистър на пациенти от Северо-Източна България обслужвани в Университетска болница Варна. Целта е по-пълно обхващане и съвременно молекулярно-генетично диагностициране на пациенти суспектни за наследствено нарушение. По мое мнение работата би спечелила и съответствала на целта, ако фокусът на заглавието не е в епидемиологичен аспект, а в клиничен аспект (клинично-генетичен спектър и характеристика на неврогенетична патология при пациенти от Варненски регионален център – принос към националния регистър).

В личен план - познавам докторантката д-р Грудкова от десетина години, когато тя изрази своя научен интерес към молекулярно-генетичната диагностика в неврологичната патология и твърдо се фокусира върху приложението ѝ при пациенти в клинична практика. Като асистент и специалист, тя притежава теоретични и практически познания в областта на неврологията, които ежедневно прилага в практиката си като лекар и в преподавателската си дейност.

Заключение: Дисертационният труд демонстрира добри литературни познания и възможности за насочено клинично мислене в охарактеризиране на широк спектър пациенти с наследствени болести в клиничната неврология. Разработката е актуална, публикационната активност отговаря на наукометричните критерии на правилника за академично развитие на МУ-Варна за присъждане на научно-образователна степен „Д.октор“, поради което препоръчам на научното жури да присъди научно-образователна степен „доктор“ по научна специалност „Неврология“ на **д-р Маргарита Венелинова Грудкова.**

21.05. 2023 Член на НЖ (рецензент):



ПРОФ. Д-Р ЛЮДМИЛА АНГЕЛОВА, ДМ