

Рецензия

от

Проф. д-р Димитър Богданов Масларов, д.м.н.
Началник на Клиника по нервни болести,
Университетска Първа МБАЛ „Св. Йоан Кръстител“ – София
Медицински Университет – София
Медицински колеж „Йорданка Филаретова“

на дисертационен труд на тема:

„ЕПИДЕМИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА НЕВРОМУСКУЛНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ
ВЪВ ВАРНЕНСКИЯ РЕГИОН“

за присъждане на образователно-научна степен „Доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1.

Медицина и научна специалност „Неврология“,

на д-р Маргарита Венелинова Грудкова, докторант редовна форма на обучение в докторска програма „Неврология“ (03.01.19) професионално направление 7.1. Медицина, зачислена със заповед № Р-109-91/18. 03. 2013г. в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна с научни ръководители: проф. д-р Ара Гарабед Капрелян, д.м.н. и проф. д-р Ивайло Любомиров Търнев, д.м.н.

Д-р Грудкова 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 Гарабед Капрелян, д.м.н. – Ръководител катедра „Нервни болести и невронауки“, с решение по Протокол № 2/23.04.2018 г. на Факултетния съвет.

Съгласно Заповед № Р-109-215/29.03.2023 г. на Ректора на МУ – Варна и на основание Протокол № 1/10.04.2023 г. от първото заседание на научното жури съм определен за външен член на Научното жури, по силата на което представям настоящата рецензия.

Рецензията е изготвена съгласно Закона за развитие на академичния състав (ЗРАС), Правилника за приложение на ЗРАС (ПРЗРАС) и Правилника за

развитие на академичния състав в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна.

Обучение и кариерно развитие

Д-р Маргарита Венелинова Грудкова е родена през 1986г. в град Велико Търново, където завършва средното си образование през 2005г. в ПМГ „Васил Друмев“.

През 2012г. завършва с много добър успех МУ – Варна като „магистър“ по специалността „Медицина“ (Диплома за висше образование ОКС „Магистър“, МОН №043131, Рег. № 001914/15.11.2012г.).

През 2021г. д-р Грудкова придобива специалност по „Нервни болести“ (Свидетелство за специалност №4520/считано от 01.01.2021г.).

Професионалният път на д-р Грудкова започва през август 2012г. като медицински представител във Фармаконс АД, където работи до ноември 2014г.

През март 2013г. след успешно положен изпит е зачислена като докторант (редовна форма на обучение) в докторска програма „Неврология“ към УС „Нервни болести“.

През юли 2014г. е зачислена като лекар-специализант в Първа неврологична клиника на УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – Варна.

През 2021г., след спечелен конкурс, става редовен асистент към Катедра „Нервни болести и невронауки“ на МУ - Варна.

Основните ѝ професионални и научни интереси са в областта на невродегенеративните заболявания, невромускулните и наследствени заболявания на нервната система.

Притежава теоретични и практически познания в областта на неврологията, които ежедневно прилага в практиката си като лекар и преподавателската си дейност. Има добри умения за работа в екип, комуникация и организация.

Член е на Българския лекарски съюз и Българското дружество по неврология.

Владее английски език.

Актуалност на дисертационния труд

Предоставеният ми за рецензия труд е структуриран съгласно възприетите у нас стандарти на дисертация за получаване на ОНС „Доктор“.

Разработен е на 109 стандартни страници, структуриран както следва: въведение - 2 стр., литературен обзор – 50 стр., цел, задачи и хипотеза – 2 стр., клиничен контингент и методи – 3 стр, собствени резултати и обсъждане - 21 стр., изводи - 1 стр., приноси - 1 стр., библиография - 24 стр. и списък на публикациите, свързани с дисертационния труд – 1 стр. Онагледен е с 4 таблици и 16 фигури. Библиографията съдържа 313 литературни източници, от които 13 на кирилица и 300 на латиница, като над 80% от цитиранията са от последните 10 години.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедра по “Нервни болести и невронауки”, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна.

Литературен обзор

Наследствените неврологични заболявания представляват широка група от редки и трудно разпознаваеми болести, които протичат с тежка инвалидизация и имат лоша прогноза. В литературния обзор е направен подробен преглед на историческите и актуалните данни в литературата на невромускулните, метаболитните и наследствените заболявания на ЦНС.

Хипотеза, цел и задачи

Литературният обзор посочва липсата на точни епидемиологични данни в България, както и тенденция за късна диагностика и недостатъчно ефективно лечение на болните. В тази връзка, изследването и на честотата и разпространението им представлява значителен научен интерес. Ранната им молекулярно-генетична и клинична диагностика предоставя по-голяма възможност за пренатална профилактика и ефективно лечение.

Допълнително, създаването на регистри на болните с наследствени неврологични заболявания е от съществено практическо значение.

Целта на дисертацията е да се проучат молекулярно-генетичните и клиничко-епидемиологични характеристики на група от болни с невромускулни, метаболитни и наследствени заболявания на ЦНС във Варненски регион.

Задачите, които докторантката си поставя, са осем:

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.

Клиничен контингент и методи:

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).

Използвани са клинични, генеалогични, епидемиологични и молекулярно-генетични методи, електрофизиологични, невропсихологични, метаболитни и функционални образни и лабораторни изследвания, ензимна диагностика.

Проведени са и теренни проучвания с цел обхващане на засегнатите фамилии и уточняване на типа на унаследяване.

Собствени резултати и обсъждане

Резултатите са групирани в 3 големи раздела, отразяващи демографските и клинични характеристики на изследваните лица. Те са подробно анализирани и онагледени изчерпателно в 3 таблици и 16 фигури.

Изводи и приноси

Съгласен съм с направените от д-р Грудкова 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 мюсулмани (хорахане-рома).
3. Хореята на Хънтингтън е диагностицирана основно сред българския етнос, като не е установена сред ромите.
4. Епидемиологичното и молекулярно-генетично изследване разкрива, че болестта на Уилсон 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.

Посочените осем приноси са с оригинален и потвърдителен характер:

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 заболяемостта от наследствени неврологични заболявания във Варненски регион.

4. Проучена е клиничната вариабилност в протичането на GNE миопатията, причинена от мутация p.I618T със засягане на киназния 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 метаботропния глутаматен 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.

По темата на дисертацията докторантката е публикувала четири научни публикации в български периодични научни издания. Публикациите са от периода 2014г - 2015г. Не са представени данни за цитации.

Като препоръка към д-р Маргарита Грудкова бих могъл да отправя продължаване на работата по темата на дисертацията, както и по-голяма публикационна активност и участия на Национални и международни конгреси и конференции за представяне на получените резултати.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният ми за рецензиране дисертационен труд представлява собствена разработка на автора. Изведените резултати са с приносен характер за практическата неврология.

Докторантката притежава необходимите теоретични познания и професионални умения по неврология, както и способност за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Въз основа на гореизложеното, давам своята положителна оценка на представения дисертационен труд и предлагам на членовете на уважаемото Научно жури да гласуват положително за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ на д-р Маргарита Венелинова Грудкова – редовен докторант към Катедрата по Нервни болести и невронауки на Факултет по медицина при Медицински университет - Варна.

15. 05. 2023 г.

гр. София

Рецензент:

Проф. д-р Димитър Масларов, дмн

