

СТАНОВИЩЕ

От

Доц. Теодора Кънчева Чамова, дм

**Външен член на научно жури, назначена със заповед на
Ректор на МУ „Проф. Параскев Стоянов“-Варна, №Р-109-
215/ 29.03.2023 г.**

**ЗА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД НА Д-Р МАРГАРИТА ВЕНЕЛИНОВА
ГРУДКОВА**

на тема

**“ЕПИДЕМИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА НЕВРОМУСКУЛНИТЕ
ЗАБОЛЯВАНИЯ ВЪВ ВАРНЕНСКИЯ РЕГИОН”**

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

Биографични данни на дисертанта:

Д-р Маргарита Грудкова се дипломира от МФ, МУ-Варна през 2012 г. За периода 2013- 2023 г. е докторант към Катедрата по Нервни болести и невронауки, МУ „Проф. Параскев Стоянов“- Варна. Последователно д-р Грудкова е била лекар-специализант (2015-2020) и лекар-асистент 12.2020- до настоящия момент. Владее английски и руски езици.

Темата на дисертационния труд е интересна и актуална, поради факта, че събирането и обобщаване на епидемиологични, клинични и генетични данни за редките генетични неврологични болести са в тясна връзка и обуславят разработването на нови терапевтични стратегии и стандарти за грижи за проследяване при болните.

До този моменти не е провеждано задълбочено клинично-епидемиологично и молекулярно-генетично проучване на болните с различни невромускулни, метаболитни и наследствени заболявания на ЦНС във Варненски регион.

Обем и структура

Дисертационният труд е структуриран съгласно възприетите стандарти у нас за получаване на научната степен „Доктор”. Обемът му е 109 стандартни страници. Съдържа „Въведение” (2 стр.); Литературен обзор (47 стр. върху 313 литературни източника- 13 на кирилица и 300 на латиница); Хипотеза, цел и задачи на изследването

(2 стр.), Материал и методи (3 стр.); Резултати и обсъждане (22 стр.); Изводи (1 стр.); Приноси (1 стр.); Библиография (23 стр.) с 313 актуални литературни. Дисертационния труд е онагледен с 16 фигури и 4 таблици.

Литературният обзор подробно представя епидемиологичните, генетичните и фенотипните характеристики на широк спектър от наследствени генетични заболявания, като ПМД тип Дюшен и Бекер, GNE- миопатия, фацио-скапуло-хумерална мускулна дистрофия, дистална миопатия с дефицит на филамин С, НСМН, наследствена TTR амилоидоза, спинални мускулни атрофии, болест на Уилсън, болест на Нимън Пик, хорей на Хънтингтън, вродени атаксии, POLR3A- асоциирани заболявания.

От **литературния обзор** следват неизяснените проблеми свързани с проучване епидемиологичните и клиничните характеристики на различните наследствени неврологични заболявания в различни региони на България, в частност във Варненския, което би имало важно значение за подобряване на диагностиката, лечението и проследяването на засегнатите.

Целта на дисертационния труд е ясна и точно формулирана: да се проучат молекулярно-генетичните и клиничко-епидемиологични характеристики на група от болни с невромускулни, метаболитни и наследствени заболявания на ЦНС във Варненски регион. Във връзка с поставената цел са изведени 8 задачи, които са ясно и точно представени и логично следва целта.

Клиничният контингент е абсолютно достатъчен за целите на изследването, като включва 120 болни, разпределени в следните групи:

- 21 пациенти с болест на Уилсон
- 15 пациенти с болест на Хънтингтън
- 19 пациенти с GNE миопатия
- 35 пациенти с Наследствени полиневропатии, от които 13 пациенти с АД демиелинизираща НМСН 1А, 2 пациенти с НМСН 4А, 1 пациент с НМСН 3, 1 пациент с НМСНЛ, 1 пациент с НМСНР, 1 пациент с НМСН 2А, 1 пациент с НМСН 2Е, 2 пациенти с НМН 5А, 9 пациенти с Наследствена транстиретинова амилоидоза и 4 пациенти с Конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм, невропатия синдром
- 10 пациенти с дистрофинопатии
- 7 пациенти с 5q спинална мускулна атрофия

- 4 пациенти с болест на Niemann- Pick тип В и С
- 3 пациенти с фацио-скапуло-хумерална мускулна дистрофия
- 2 пациенти с мутация в *POLR3A* гена
- 2 пациенти с дистална миопатия с дефицит на филамин С
- 2 пациенти с конгенитална атаксия, всл. мутации в *GRM1*- гена

Данните за пациентите са събрани, както проспективно, вкл. чрез теренни проучвания, така и ретроспективно чрез използване на архивите на Клиниката по Нервни болести на УМБАЛ „Св. Марина“, Катедрата по медицинска генетика при МУ-Варна, Национална генетична лаборатория, Експертния център по наследствени неврологични и метаболитни болести на УМБАЛ „Александровска“.

Приложените методи на изследване са информативни и съответни на поставените цели и задачи на научното изследване.

Получените **резултати** са представени ясно и последователно на 22 стр. успоредно с обсъждане за всяко едно от проучваните заболявания. Възрастта на начало, половото съотношение и криничните прояви са систематично анализирани в контекста на данните от световната литература.

От така изложеното следва, че при поставения проблем за изследването на епидемиологичните и клинично-генетичните особености на наследствените неврологични заболявания, с умело поставени цели и задачи и точния методичен инструментариум, върху достатъчен брой болни, позволяват на дисертанта да получи интересни резултати, някои от които са с приносен характер, изложени в изводите на дисертацията 10 на брой, разпределени по различните заболявания.

Приносите от дисертационния труд са общо 8.

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 р.1618T 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

Във връзка с дисертационния труд са направени четири публикации- 3 на български език и една на английски.

Препоръки към дисертатнтката:

- Клиничните данни на представените болни да се представят по-прегледно в табличен вид.
- Да се обогати литературната справка, като се включат и българските консенсуси: за диагностика лечение и приследяване на наследствените невромускулни заболявания, TTR амилоидоза и наследствените метаболитни заболявания.
- Приносите да се разделят на научно-теоритични и научно-приложни.

В заключение: Представеният дисертационен труд със своята комплексност, ясно поставени цели и задачи, с прецизно проведени изследвания, получени резултати, изводи и приноси отговаря на стандарти у нас за получаване на научната степен „Доктор”. Убедено препоръчвам на членовете на научното жури да гласуват положително за придобиването на д-р Грудкова на научната и образователна степен „Доктор“.

София

27.04.2023 г.

Доц. Д-р Теодора Чамова

