

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд на тема

„Клинико-епидемиологични особености на остри отравяния с церебротоксични медикаменти“

представен за присъждане на образователната и научна степен **„доктор“**
в научна област **7. Здравеопазване и спорт,**
професионално направление **7.1. Медицина,**
научна специалност **„Токсикология“**

Автор: д-р Олимпиада Александровна Аتماжова

Научен ръководител: доц. д-р Евгения Бързашка, дм

Рецензент: доц. Васил Н. Атанасов, дх, дм

Катедра „Токсикология“, Военномедицинска академия - София.

Определен за външен член на научното жури със Заповед № 1626/28.07.2020 г.

на Ректора на МУ-Плевен и за рецензент на представения труд с решение на научното жури

I. Представяне на докторанта

Д-р Олимпиада Аتماжова е дипломиран магистър по медицина, с призната квалификация - лекар, от Медицински факултет на Медицински университет – Плевен (Диплома - серия МУ Пл – 2012, у.и. №169306, рег. № 849/28.09.2012г.).

Със заповед № 435/06.03.2013 г. е зачислена за редовен докторант (държавна поръчка) по научната специалност „Токсикология“ ,към катедра „Детски болести“ при Медицински Университет – Плевен, с научен ръководител доц. д-р Евгения Бързашка и тема на дисертационния труд „Клинико-епидемиологични особености на остри отравяния с церебротоксични медикаменти“. Със Заповед № 1361/07.07.2016 г. е изменена предходната, като д-р Аتماжова е отчислена от състава на катедра „Детски болести“ и зачислена към катедра „Фармакология и токсикология“ при Факултет по фармация на МУ-Плевен.

По време на докторантурата е зачислена за специализант по медицинска специалност „Клинична токсикология“, която ѝ е призната след успешно положени изпити през 2019 г. (Диплома - серия МУ Пл – 2019, рег. № 022667/15.02.2019г.).

Успоредно, по време на докторантурата и специализацията си, д-р Аتماжова е работила и като лекар-ординатор в Клиника по Клинична токсикология на УМБАЛ „Г. Странски“ ЕАД – Плевен (от

2014 г.), като асистент по Клинична токсикология към МУ-Плевен (от 2015 г.) и като лекар-ординатор към ФСМП – Кнежа (от 2017 г.).

Докторант Аتماжова е положила успешно изпит (минимум) по специалността Токсикология (клинична токсикология), за което е приложен протокол.

Дисертационният труд е представен за обсъждане пред разширен състав на първичното звено, което с протокол (№19/29.06.2020 г.) е насочило труда за защита.

Със заповед № 1454/15.07.2020 г. редовният докторант Олимпиада Аتماжова е отчислена с право на защита.

Д-р Олимпиада Аتماжова е редовен член на Български лекарски съюз и Българско дружество по клинична токсикология.

II. Актуалност на научната тематика

Темата на представения ми за рецензия дисертационен труд е в областта на клиничната токсикология и по-специално – отравяния с медикаменти, действащи върху ЦНС. По същество това представляват по-голямата част от екзогенните интоксикации в съвременното общество и т.нар. токсикологичен травматизъм. Проучването на причините и протичането на този тип интоксикации има значение не само за тяхното обяснение, но и за превенцията им.

Изследването, макар и косвено, на процесите на оксидативния стрес на ниво организъм има важно значение не само за клиничното протичане и повлияване на интоксикацията, но и отношение към съвременния начин на живот на хората, приемащи немалък брой ксенобиотици в ежедневието им, част от които с директно въздействие върху ЦНС.

Тези два аспекта на предложения дисертационен труд го определят като актуален, навременен и значим, както в епидемиологично медицинско естество, така и в социо-демографски аспект, предоставяйки съвременната картина на едни от най-често разпространените интоксикации в региона на област Плевен, респ. у нас.

III. Структура и характеристика на дисертационния труд

Представеният ми за рецензиране Дисертационен труд е написан на 253 страници и е структуриран в следните основни раздели: Въведение, Литературен обзор (67 стр.), Цел и задачи (1 стр.), Материали и методи (5 стр.), Резултати (108 стр.), Обсъждане (24 стр.), Изводи (1 стр.), Приноси (1 стр.), Публикации свързани с дисертацията (1 стр.) и Библиография. Онагледен е с 113

таблицы, 117 фигури и 2 приложения. Цитираните литературни източници са 355 (304 заглавия на латиница).

Заглавието на труда отразява точно и пълно проблематиката на темата.

Съдържанието е пълно, информативно и отразява структурата на представения труд.

Уводът въвежда в тематиката на дисертацията и очертава рамката на поставените проблеми, свързани с актуалността на разглежданата тема.

Литературният обзор е построен последователно, като обхваща в пълнота проблематиката на дисертационния труд. Същият е изключително богат на информация, като обхваща всички разглеждани церебротоксични лекарствени продукти – обект на последващото разглеждане в дисертационния труд. Разгледани са по фармакологични групи, с детайлен исторически обзор, класификация и представители, обзорна фармакокинетика и динамика, както и токсично действие.

Специално внимание обръщам на Раздел III. от литературния обзор, в който докторантът прави преход към оксидативния стрес и дефинира връзката между употреба, токсично действие и оксидативен стрес. В този раздел на обзора се аргументират целта и задачите на дисертационния труд, които са логично изведени след него.

Поставената **цел** (*Клинико-епидемиологично проучване на острите екзогенни отравяния с церебротоксични медикаменти (ЦТМ) в регионален аспект, анализ на патологията и изграждане на модел за диагностично-терапевтично поведение*) и формулираните 6 основни **задачи** покриват тематиката на дисертационния труд и коректно отразяват акцентираните в обзора проблеми.

Разделът „**Материали и методи**” коректно и точно представя използваните ресурси, методи и изследвания. Обект на изследванията са 412 пациенти на възраст от 0 до 85 години, обхванати в периода 2011-2015 г. Дефинирани са включващите и изключващите критерии, което е определящо за дизайна на подобно изследване, както и показателите, по които е събирана информация и извършвано изследването. Проучването е проведено в два етапа – 01/2011-12/2015 и 05/2014-10/2016 г. За изследване на оксидативния стрес са приложени специални лабораторни методи за изследване на биомаркери на оксидативния стрес (липидни хидропероксиди в плазмата/серума; реактивни съединения на тиобарбитуровата киселина с кръвта (малонов диалдехид); обща концентрация на сулфхидрилни групи в кръвта; обща глутатион-пероксидазна активност на кръвта; обща каталазна активност на кръвта).

Получените експериментални резултати са представени в самостоятелен раздел „**Резултати**“. Изложението в него следва поставените в дисертацията задачи.

Първият подраздел (Определяне на динамиката структурата и честотата на острите екзогенни интоксикации и суицидни опити с церебротоксични медикаменти в плевенския регион за периода 2011 – 2015г.) представя изследване на разпределението по различни социо-демографски показатели, сезонност, вкл. по населено място (регионален признак), по повод (инцидент / умишлено самоотравяне) и др. критерии на обхванатите в работата случаи. Суицидните опити са анализирани и изследвани отделно.

Вторият подраздел (Определяне на водещите етиологичните групи и лекарствените средства с церебротоксично действие, характера и вида на придружаващите медикаменти и/или психоактивни вещества при острите екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти) разглежда церебротоксичните медикаменти (ЦТМ) по честота на инцидентите, като статистически достоверно се отграничава водещия принос на транквилантите, в частност - бензодиазепини. Направено е кръстосано изследване с показателите от предходния подраздел, към който са добавени по вид отделните ЦТМ за отделните социо-демографски групи. Заслужава да се отбележи удачното разграничаване на социалните групи по регионален признак (градове / села), затворници, пенсионери, студенти, безработни, както и по образователен ценз.

Следващите два подраздела извеждат зависимостите на вече изведените групи по коморбидност, комбинирани интоксикации (вкл. с алкохол), както изследвани са и причините, довели до интоксикацията (повода за отравяне). Направено е разпределение на отделните случаи по степен на нарушеност на съзнанието (отново по обособени групи) и изход от интоксикацията. Отделено е внимание на клиничното протичане на отравянето и параклиничните констатации, като се достига до извода, че отклоненията в биохимичните показатели не са специфични при острите отравяния с ЦТМ.

Основен и водещ по значимост и оригинален характер на дисертационния труд е подраздел V. (Определяне на основните показатели на свободнорадикалните процеси при пациенти в коматозно състояние над 18 годишна възраст, с данни за остра интоксикация с церебротоксични медикаменти и здрави контроли). Експерименталното установено понижаване на нивата на глутатион при пациенти с тежки интоксикации (в кома) на фона на повишени нива на малонов диалдехид са маркер за повлияване на антиоксидантната система на живия организъм. Изчерпването на тиолните групи (респ. деплация на глутатион) е индикатор за повишено образуване на свободни радикали и реактивни кислородни видове. Поради значимостта на този раздел, считам, че същият се нуждае от

малко по-детайлен анализ в представянето, както в последващото обсъждане, чрез включване и на литературни данни.

Направеното **„Обсъждане“** (самостоятелен раздел на дисертационния труд) обобщава, анализира и коментира получените експериментални резултати в контекста на данните от литературния обзор.

Допълнително в работата са включени и предложени модели за превенция и терапевтично поведение при отри интоксикации с ЦТМ.

Оформените **изводи** съответстват и точно отразяват получените резултати.

Изведените **приноси** са групирани от докторанта в две групи: **с потвърдителен и научно-приложен характер** и такива, **с оригинален характер**. От първата група приноси не разбирам и не приемам посочения принос с № 4. Като принос с оригинален характер определям изследването на повлияването на антиоксидантната система, което само по себе си е напълно достатъчно по значимост за цялата работа.

VI. Публикации, свързани с дисертационния труд

Представени са заглавия на две научни публикации, свързани с темата на дисертацията. Допълнително, докторант Аتماжова е приложила списък на публикации и участия в научни форуми, които съответстват на тематиката на дисертационния труд са напълно достатъчни за покриване на наукометричните изисквания и на Правилника на МУ-Плевен.

V. Автореферат

Отговаря напълно на изискванията, вярно отразява съдържанието на дисертационният труд и в съкратен вид представя получените резултати и изведените приноси на дисертационния труд.

VI. Препоръки, забележки и въпроси

Исклучително добро впечатление прави стегнатото изложение в хода на цялата работа, логическата последователност и връзка между отделните раздели и научната обоснованост на извършените изследвания и получените резултати.

По съществото на работата, ползваните методи, получените резултати и тяхната интерпретация нямам забележки. От страна на техническото оформление на дисертационния труд бих препоръчал на докторанта ползването на последователно номериране на литературните

източници (по реда на цитиране в текста). Също като техническа бележка отбелязвам (формално) наличието на технически и езикови грешки, както и необходимостта (принципно) от спазване на номенклатурата при изписване имената на растения и животни на латински (в полунаклонен шрифт; курсив).

По отношение на ползваната терминология в работата, отбелязвам като удачно дефинирането на ползваните в текста понятия (стр. 8), доколкото за някои от тях (напр. „психотропни“) има международни конвенции (1971 г.), които дефинират по други критерии психотропните вещества.

Направените бележки по никакъв начин не влияят на изцяло положителното ми становище, а са свързани единствено с протокола на рецензиране на труда.

Нямам въпроси по представения дисертационен труд.

VII. Заключение

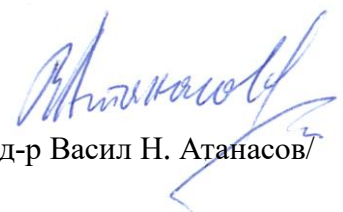
Представеният труд е резултат от значителни по обем собствени проучвания. По значимост, актуалност и получени резултати трудът притежава всички качества на дисертация за придобиване на образователната и научна степен „доктор“. Представената дисертация отговаря на условията от Законът за развитие на академичния състав, Правилникът към него и този, на Медицински университет – Плевен.

В допълнение на изложеното, познавам и следя работата на д-р Аتماжова още от постъпването ѝ в Клиниката по токсикология, в екипа на доц. Бързашка. Свидетел съм на нейните възможности, трудолюбие, задълбочени познания в областта на клиничната токсикология. Определям я като отдаден на работата си задълбочен и критичен специалист.

Въз основа на представения дисертационен труд, изпълнените законови и нормативни изисквания и не на последно място - личното ми пряко и непосредствени впечатление от работата на д-р Аتماжова ми дават правото да дам положителна рецензия и да гласувам с убеденост за получаване на образователна и научна степен „доктор“ на д-р Олимпиада Аتماжова.

26.09.2020 г.

Рецензент:


/доц. д-р Васил Н. Атанасов/