

## РЕЦЕНЗИЯ

Във връзка с дисертационен труд за присъждане на **образователната и научна степен “ДОКТОР”**, област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки на тема:

**„Проучвания и скринингови методи за ранна диагностика на пациенти с гастроинтестинални разстройства вследствие на консумация на гъби“**

**Автор на дисертацията:** Цонка Славова Димитрова, редовен докторант, докторска програма „Медицинска Биология“, Катедра биология, Факултет по фармация, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна

**Научени ръководители:** Проф. биол. Добри Лазаров Иванов, д. б. и Проф. д-р Петко Пенков Маринов, д. м.

**Член на Научното жури, изготвил рецензията –** Проф. д-р Снежана Златева Златева, д.м.- Катедра по Фармакология, токсикология и фармакотерапия, Факултет „Фармация“, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ гр. Варна

Рецензията е изготвена според Закона за развитие на академичния състав (ЗРАС), Правилника за приложение на ЗРАС (ПРЗРАС) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности (ПУРПНСЗАД) в МУ-Варна. Научното жури за публичната защита на дисертационния труд е определено със заповед на Ректора на Медицински Университет – Варна № Р-109-334/ 6.08.21г. г. Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с процедура за придобиване на ОНС „доктор“ и правилника на МУ – Варна.

**Цонка Славова Димитрова** е родена на 19 октомври 1972 година в град Сливен. Висше образование, образователно-квалификационна степен Магистър –биолог, специализация растителни биотехнологии придобита в Пловдивски Университет „Паисий Хилендарски“, през 2000 година. Специалност Медицинска биология придобива в МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна през 2016 .

Работи като асистент в Катедра по Биология на МУ – Варна от 2010 година, като води семинарни упражнения и лекции със студенти по медицина, дентална медицина и фармация. Владее отлично английски език. Цонка Славова Димитрова е изпълнила в срок всички заложи в индивидуалния учебен план задачи и дейности. Успешно е положила изпит за докторантски минимум.

**Структура на дисертационния труд:** Дисертацията на биолог Цонка Славова Димитрова е написана на 146 стандартни страници, от които:

1. Заглавна страница – 1
2. Съдържание – 2
3. Акроними - 1
4. Въведение - 1
5. Литературен обзор - 40
6. Цел, задачи, методология - 9
7. Собствени резултати – 41
8. Обсъждане - 25
9. Изводи – 1
10. Литература - 19
11. Приноси -1
12. Списък на публикациите и научните участия имащи отношение към дисертацията-1
13. Приложения - 3

Съотношението обзорна: методична: резултатно-разборна част е оптимално, съответно 28:6:50%. Дисертацията е онагледен с 21 таблици, 71 фигури и едно приложение. Списъкът на цитираната литература включва 219 заглавия, от които 13 на кирилица и 206 на латиница. Всички цитирани заглавия имат непосредствено отношение към проучвания проблем.

По темата на дисертацията кандидата е публикувала пет работи, три от които отпечатани в списания Авиационна, морска и космическа медицина, 2017; Scripta Scientifica Pharmaceutica, 2018; J IMAV, 2018; и още две публикации приети за печат в реферирано списание на английски език J IMAV 2021.

**Характерни особености на труда:** Темата на дисертацията *„Проучвания и скринингови методи за ранна диагностика на пациенти с гастро-интестинални разстройства вследствие на консумация на гъби“* е удачно подбрана по отношение на значимост на проблема, актуалност в настоящия момент и проекция в бъдещето. В нашата страна липсва системно проучване, както върху социалната епидемиология и ранната диагностика на отравянията с диворастящи гъби, така и върху нивото на познания на различни групи от населението за тях и за използването на тези гъби в ежедневноната практика. Това обуславя нуждата от провеждането на настоящата работа. Допълнително, това проучване показва нуждата от изграждане на мултидисциплинарен подход за диагностика, наблюдение, лечение и проследяване на пациентите, който е съвременен подход в здравеопазването и интегриране на професионалните знания в семейната и обществена среда.

**Литературният обзор** е оформен на 40 страници. Последователно са обхванати класификацията и морфология на диворастящите гъби, тяхното разпространение в света и в България. Направена е обща характеристика на отровните гъби и тяхното разпространение в света и в България. Разгледани са различните токсични вещества съдържащи се в отровните гъби, като по широко са представени най-опасните токсини като аматоксините, фалотоксините, мускарин, ореланин и гиромитрин. Разгледани са основните представители на отровните гъби в България и предизвиканите от тях заболяемост, болестност и смъртност. Направена е класификации на отравянията с диворастящи гъби, разгледани са клиничните особености на отравянията като се акцентира на гастроинтестиналните нарушения, чернодробната и бъбречна недостатъчност, съпътстващите ги сърдечно-съдови, нервно-психични и мускулни нарушения. Представя се съвременна лабораторна диагностика на отравянията с диворастящи гъби като рутинните ензимни изследвания и нови апаратни изследвания. Разгледано е съвременното лечение и профилактика на отравянията с диворастящи гъби.



**Целта** на проучването е формулирана точно и ясно и включва анализиране на отравянията с диворастящи гъби сред населението в Северното Черноморие на България, апробиране на лесно изпълними методи за тяхната диагностика и проучване степента на информираност за тези гъби и употребата им като база за профилактика.

За постигането на целта, дисертанта Цонка Димитрова е определила 5 **задачи**: 1/ провеждане на ретроспективен анализ на документацията за отравянията с диворастящи гъби при пациенти, хоспитализирани в гр. Варна през периода между 1991 г. и 2015 г.; 2/ прилагане тестът на Meixner при болни с гастроинтестинална симптоматика, съмнителна за гъбно отравяне; 3/ прилагане на имуноензимен метод ELISA за наличие на аматоксини при болни след консумация на отровни диворастящи гъби; 4/ провеждане на анкетно проучване върху степента на информираност на населението за диворастящите гъби на територията на Северното Черноморие на България; 5/ провеждане на анкетно проучване върху кулинарната употребата на диворастящите гъби от населението на територията на Северното Черноморие. Самото оформяне на последователността на поставените задачи е пример за структуриране на научно изследване – от епидемиологично изследване за честотата на патологията, през прилагане на нови методи за диагностика до етно-епидемиологични проучвания сред населението, целящи профилактика на проблема.

Използваният **материал** включва клинична част, която е както ретроспективна, така и проспективна. Ретроспективният документален анализ обхваща 147 пациенти с *Amanita phalloides*, хоспитализирани в Клиниката за интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии на ВМА-МБАЛ-Варна през периода между 1991 г. и 2015 г. Проспективният клиничен анализ обхваща 21 хоспитализирани пациенти със стомашно-чревни оплаквания, свързани с отравяне с диворастящи гъби, които са тествани с апробираните от дисертанта методи. В анкетното проучване са обхванати общо 200 лица - 100 мъже и 100 жени, живеещи в няколко града и села в Област Варна. Те са подбрани на случаен принцип. Интервютата са провеждани от специално обучени за целта студенти.

Дисертанта прилага в своето изследване няколко **метода**: документален анализ; тест на Meixner с концентрирана солна киселина; имуноензимен метод ELISA, конкурентен имунологичен тест с поликлоналното антитяло, специфично за алфа и гама аманитин; анкетен метод за изследване на два аспекта - степен на информираност на населението



върху ядивните диворастящи гъби и начини на кулинарното им използване, както и статистически методи.

**Резултатите** от изследването са демонстрирани в пет направления: 1/ Ретроспективен анализ на хоспитализираните в Клиниката за интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии на ВМА-МБАЛ-Варна с диворастящите гъби *A. phalloides* през периода между 1991 г. и 2015 г., който е добре онагледен графично и таблично по отношение на интоксикациите с *A. phalloides* при мъжете, жените и всички болни, като е показан дялът на възрастовите групи; разпределението на случаите по пол; различна годишна динамика; най-честите месеци в рамките на целия период на наблюдение. 2. Резултатите от изследването за аматоксини с теста на Meixner при хоспитализирани болни са диференцирани в табличен и графичен вид, като пациентите са разпределени по пол и възраст; професионален статус; семейното положение и местоживеенето. 3. Резултатите от изследването с метода ELISA са представени графично; 4. Резултатите от анкетното проучване върху информираността за диворастящите гъби са представени графично като са разделени на две големи групи, такива, които разпознават и такива, които не разпознават диворастящите гъби. Всяка от тези групи е охарактеризирана по пол и възраст; образование и местоживеене; Анкетираниите са разпределени по броя диворастящи гъби, които разпознават, от една до 13; таблично са изброени 13 от най-популярните диворастящи гъби с техните популярни и ботанически наименования; Анкетираниите са разпределени по пол според отношението им към необходимостта от придобиване на повече познания за диворастящите гъби, както и за начините по които предпочитат да бъдат информирани /роднини, книги, интернет, родители, близки и познати/; Анкетираниите са разпределени по пол по отношение на самочувствието им като познавачи на диворастящите гъби, доверието им към хора, които приготвят диворастящи гъбите като храна; познанието им като застрашен вид в околната среда; знанията им за трудно откриваемите редки гъби; познанията им за случаи на отравяния с диворастящи гъби; познанията им за обучителни програми по отношение на диворастящите гъби; срещата им с отровни видове гъби; познанията им за симптоми на гъбно отравяне; познанията им за съществуването на метода наречен „микотерапия“; разпределението на респондентите по местоживеене и образование съобразно отношението им към нуждата от придобиване на нови знания за диворастящите гъби. Резултатите от анкетно проучване върху кулинарната употреба на диворастящите гъби

са представени таблично и графично и обхващат зависимостта между различните начини на кулинарното приготвяне на диворастящи гъби по пол, възраст, нивото на образование и местоживееене; Отношението към диворастящите гъби като кулинарна храна е изследвано според честота на годишната консумация от няколко пъти до изобщо не, предпочитание за приготвянето им чрез готвене, сушене, консервиране или замразяване; събирането на гъби за продажба и предаване в пунктове за гъби; разпределение на анкетираните на такива, които купуват от пунктове за гъби; разпределение според предпочитания сезон /пролет, лято, есен/ за тяхното събиране; разпределение, според това използват ли гъбите като лечебно средство;

**Обсъждането** съпоставя резултатите от посочените по-горе пет направления с подобни епидемиологични и етно-антропоморфни проучвания в различни части на света с акценти в културните, икономически и екологични разлики.

**Залочението** отговаря на получените резултати, а направените **изводи** с поставената цел и задачи.

**Приносите** на дисертацията са с подчертан научно-приложен характер, добре формулирани са и резултатите от проучването. Оригинално е предложението за прилагане в клиничната практика на лесно изпълнимия и евтин тест на Meixner за откриване на аматоксини в стомашното съдържимо и набрани гъби, както и организиране на процедура за рутинно прилагане на имуноензимния метод ELISA за откриване на аматоксини в урината. Социално-епидемиологичният анализ е оригинален и осветлява особеностите в информираността и културата на консумация на диворастящи гъби от населението по Североизточното Черноморие, като направените изводи и препоръки за повишаване знанията за диворастящите гъби в Българи целят, както избягване на острите отравяния сред населението, така и по-добро обучение на студенти и лекари от различни специалности.

Като забележка бих отбелязала някои нарушения с структурата на дисертационния труд като вмъкване на част от резултатите в раздел методи, преповтаряне на някои от изнесените резултати в обсъждането, липса на описание на използваните методи за лечение в клиничната част и пропуск в обсъждането на някои водещи български токсикологични проучвания, например Анета Хубенова, работила в областта на отравянията с Аманита фалоидес в България.

Оценявам положително разработката на Цонка Димитрова в няколко направления:

- Направена е обзорна биологична класификация и характеристика на диворастящите и отровни гъби, както и тяхното разпространение в България, преглед на токсините, предизвикващи различни поражения, което е ценно както от биологична, така и от токсикологична гледна точка. Тази част на дисертационният труд, може да се ползва за обучение както на биолози, така и на студенти по медицина и лекари за следдипломно обучение.
- Направените собствени проучвания потвърждават, доуточняват, допълват и обогатяват познанията относно гъбните токсини, симптоматиката и смъртността при остри отравяния с Аманита фалоедес.
- Представена е широка справка за съществуващите методи за ранна и надеждна диагностика на гъбните отравяния, два от които дисертанта апробира за рутинно приложение, което е от голямо значение за токсикологичната практика, ранната диагноза, адекватно лечение и намаляване на смъртността.
- Социо-етномикологичното изследване е оригинално и показва необходимостта от различен подход към различните групи население, съобразно възраст, пол и образование по отношение поднасяне знанията за диворастящите гъби въобще и в частност отровните.
- Бих препоръчала продължаване на работата на биолог Цонка Димитрова в посока и на другите отровни гъби в България, извън Аманита фалоедес, разширяване на социо-етномикологичното изследване и в други области на България, защото гъбите в природата от векове са служили за храна на човека, а научните знания за ядивните, отровните, токсините, диагностиката и лечението им ще бъдат винаги актуални.

**Заклучение:** В заключение представената дисертация от биолог Цонка Славова Димитрова съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които са принос в науката и отговарят на изискванията за присъждане на образователна и научна степен "ДОКТОР". Дисертационният труд показва, че докторантът притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане и обсъждане на научно изследване. На тези основания предлагам на уважаемите членове на Научното Жюри да гласуват



положително и предложат на Ректора на МУ - Варна да присъди научната и образователна степен „доктор” в област на висшето образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки и научна специалност Медицинска биология

Медицински Университет „Професор д-р Параскев Стоянов” – Варна

Катедра Фармакология, токсикология и фармакотерапия

Проф. д-р Снежана Златева, д.м.



17.09.2021г

Варна