

До Председателя на научно жури,
определено със Заповед № Р-109-106/23.3.2021 год.
на Ректора на Медицински университет – Варна

На ваш протокол № 60/5.3.2021 год.
Приложено представям:

РЕЦЕНЗИЯ

От **проф. д-р Тоньо Илиев Шмилев**, дм,
Катедра по педиатрия и медицинска генетика, МУ-Пловдив

На дисертационния труд за присъждане на ОНС „доктор”,
Област висше образование: 7. Здравеопазване и спорт. Професионално направление:
7.3. Фармация. Научна специалност: Токсикология

Автор: **Маг. Фарм. Симеонка Димитрова Димитрова**
Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов” – Варна
Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“

Тема: **„Проучване ефектите на интравенозната липидна инфузия при остри интоксикации с някои ксенобиотици“**

Научен ръководител: **Проф. д-р Петко Пенков Маринов**, дм
МУ – Варна

Декларирам, че нямам общи публикации с докторанта.

Кратки биографични данни: *маг. фарм. С. Димитрова* е родена във Варна. Завършва МУ-София, ФФ. От 2015 г. е асистент към Факултета по фармация, МУ-Варна, Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“. Има специалност „Клинична фармация“, а сега специализира „Фармакология и фармакотерапия“. Членува в БФС и ПОБФ.

Ползва английски и руски езици.

Познаване на проблема. Трудът на *маг. фарм. Димитрова* е посветен на въпрос, важен за няколко специалности – ефектите на ЛЕ при ОЕИ с някои ксенобиотици.

В световен мащаб острите медикаментозни интоксикации, най-често са свързани с прием на лекарства от групите на BDZ, НЛ и ССП, следвани от препаратите за битови нужди, вкл. пестициди и в частност широко използваните ФОП. Това е причината те и днес да са сериозен проблем, в т.ч. и за България.

През последните 16 год. в токсикологичната практика се използва методът интравенозна инфузия на ЛЕ в лечението на ОЕИ с липофилни вещества. Приложението ѝ се разглежда като алтернатива на стандартното лечение в тези случаи. А голяма част от медикаментозните интоксикации са точно с липофилни лекарства. Методът се базира на способността на ЛЕ, добавена в голяма доза към кръвния ток, да образуват разширена липидна фаза (феномен „липидна мивка“), която поглъща липорастворими лекарства и ги извлича от зоните с висока концентрация, задържа ги далече от мястото на токсично действие и предотвратява свързването им с таргетните рецептори. Независимо от натрупания опит все още няма достатъчно достоверна информация за невропротективната роля на ЛЕ.

Това е основание *маг. фарм. Димитрова* да свърже своя труд с изследване протективната роля на ИЛЕ като антидот при ОЕИ с невротоксични медикаменти от групите BDZ, АЕ и с пестициди.

Дисертацията съдържа 189 стр., онагледена е със 7 таблици, 67 фигури и 6 снимки. Литературната справка обхваща 329 източника, от които 316 на латиница.

Трудът е структуриран по класическия модел: I. Въведение 3 стр.; II. Литературен обзор 69 стр.; III. Цел и задачи 1 стр.; IV. Материали и методи 9 стр.; V. Резултати и обсъждане (70 стр.): А. Проучване на клиничните данни; Б. Предклинично проучване. Експериментален модел; В. Сръняване на ефектите на липидната емусия при хора и опитни животни с остра интоксикация с ФОП; VI. ИЗВОДИ: А. Изводи от проучването на клиничните данни 2 стр.; Б. Изводи от лабораторния експеримент. VII. Приноси на дисертационния труд 1 стр. VIII. Списък на публикациите и участията в научни форуми, свързани с дисертационния труд 2 стр. IX. Библиография – 31 стр.

Във връзка с дисертацията са посочени 3 публикации (при 1 от тях *маг. фарм. Димитрова* е първи автор) и 3 участия в научни форуми (в тях *маг. фарм. Димитрова* е първи автор), които са достатъчни за допускане до защита според правилника на МУ-Варна. Приложен е необходимия доказателствен материал.

Литературният обзор е подробен преглед на 329 публикации, свързани с темата, от които 13 на кирилица. Към 38 % от публикациите са от последните 10 год.

Разгледани са въпросите, засягащи медикаментозната невротоксичност, проявите на токсично увреждане на НС, острите интоксикации с медикаменти проявяващи невротоксично действие и специално тези свързани с АЕ – бензодиазепини, барбитурати, карбоксамиди, валпроати, ламотрижин, хидантоини. Разгледани са фармакологичните особености и особеностите в протичането на острите отравяния с най-често използваните препарати и механизма им на действие.

Разгледани са също класификацията и токсичното действие на пестицидите и специално на ФОП. Разгледана е патогенезата на токсичното им действие, проявите на остро отравяне и фазите в протичането му. Внимание е отделено на лечението на отравянето с ФОП и опита на КИЛООТ, ВМА – МБАЛ – Варна.

Разгледан е препаратът Диметоат (Би-58) – неговата характеристика, остра токсичност (клинични и експериментални данни).

Една голяма част от обзора е посветена на ЛЕ – история, състав, основни характеристика на широко достъпните ЛЕ, мястото и ролята на различните видове омега-3 мастни к-ни и физиологичните им ефекти; ролята на фосфолипидите, влизащи в състава им; наличните други съставки – антиоксиданти и емулгатори. Разгледани са особеностите в състава и ефекта на 4-те поколения ЛЕ.

Разбира се най-важно място е отделено на приложението на ЛЕ при острите отравяния. Разгледан е механизма на действие на ИЛЕ при острата системна токсичност, с внимание върху основния механизъм (феномена на „липидната мивка“), но и останалите алтернативни механизми на действие. Анализирани са ефекта на ЛЕ при отравяния с кардиотоксичен ефект. Във връзка с темата на дисертацията подробно са анализирани литературните данни относно ефекта на ЛЕ при отравяния с медикаменти, влияещи върху НС – антиепилептици и при остри отравяния с ФОП. В последния случай са разгледани атропина и реактиваторите на ацетилхолинестеразата, като антидоти и са изтъкнати противоречията около техния ефект. Именно противоречивите данни за ефективността на оксимите при остри интоксикации с ФОП са повод, да се препоръчва използването им само в интензивни отделения, при пълна подкрепа на дихателните пътища и вентилация. Същото важи и за титрираното прилагане на атропин. Изключително широката употреба на ФОП днес, непроменената от десетилетия терапия на ОЕИ при тях, в т. ч. използването само на антихолинергични агенти и оксими, сериозни последици и високата смъртност при тези отравяния, въпреки най-добрите поддържащи грижи, са причина за усилията при намиране и въвеждане на по-ефективни подходи за противодействие, с цел намаляване на краткосрочните и на дългосрочните токсични ефекти след експозицията. В литературния обзор е направен преглед на научните проучвания и изследвания върху ролята на ИЛЕ като допълнение към терапията на острите отравяния с ФОП. Разгледани са и изследванията върху животински модели.

В обобщение на данните авторът стига до някои препоръки:

1. ИЛЕ е уместно да се използва при поява на неврологични или сърдечно-съдови симптоми в хода на интоксикацията.
2. В условията на липофилни лекарствени токсичности, причиняващи хемодинамичен компромис, когато стандартните протоколи за лечение са неуспешни, се препоръчва приложение на ИЛЕ.
3. Независимо от съществуващите различия между отделните гайдлайни, има общоприет подход, който подрежда приоритетите в определен ред: управление на дихателните пътища; потискане на гърчовете с бензодиазепин; ИЛЕ за овладяване на токсичността.
4. Необходимост от мащабни рандомизирани контролирани проучвания при хора, за категоричното доказване на ефективността на ИЛЕ, и оформяне на препоръките за прилагането им в условията на остри отравяния с липофилни токсични агенти.
5. Не са наблюдавани значителни промени в хемодинамичните, а също в хематологичните и биохимичните параметри проследявани в хода на лечението с ИЛЕ. Не са наблюдавани и неблагоприятни клинични ефекти.
6. Очертани са някои перспективите в приложението на ИЛЕ

Целта на дисертационния труд *маг. фарм. Димитрова* формулира точно и ясно. При това тя си поставя за изпълнение **3 задачи**, всяка от тях с подходящи подзадачи, логично свързани с поставената цел. Първите 2 задачи са във връзка с клиничното проучване, а последната с лабораторния експеримент. Всичко това е определящо за доброто изпълнение на планираното проучване.

Материал. В клиничното ретроспективно проучване *маг.фарм. Димитрова* включва 321 пациенти. При 301 отравянето е с лекарства от фармакологични групи с ЦНС-ефекти – BZD (226) и АЕ (75), при 20 – с пестициди. Те са разделени на две групи:

- 1-ва група – 286 пациента (BZD – 201, АЕ – 69, ФОП – 16) – лекувани със стандартната реанимационна и детоксично-депурационна терапия.
- 2-ра група – 35 пациента (BZD – 25, АЕ – 6, пестициди – 4), при тях като антидот, е приложена ИЛЕ.

Всички пациенти са хоспитализирани в КИЛООТ, ВМА-Варна за периода 2010-2020 год.

Клиничният експеримент авторът провежда върху 42 мъжки полово зрели плъха, порода Wistar с Т 250 ÷ 300 g, отглеждани при стандартни условия. Работата с тях е извършвана в съответствие с националните и международните изисквания и правила за работа с експериментални животни.

Използваните фармакологични средства, химикали, апарати и прибори са правилно подбрани.

Методи.

В клиничната част на дисертацията е проучена мед. документация на пациентите, обект на проучването. Направен е сравнителен анализ за групите по основните параметри – демографски, причина за отравянето, вид на токсичния агент, коморбидност, клинични и клинично-лабораторни изследвания при постъпването, проведено лечение. За установяване на НЛР, свързани с ЛЕ като антидот, са проследени усложненията в хода на терапията, продължителността на болничния престой и изхода от интоксикацията, с акцент върху леталитета. При проучването са спазени необходимите етични норми.

В експерименталната част за оценка ефективността на ЛЕ върху невротоксичността на диметоата плъховете са подложени на поведенчески тестове – за проследяване на общата двигателна активност с тест на откритото поле и на проучвателната активност с тест за пространствена ориентация. Авторът достатъчно подробно описва двата теста.

Описан е и модела на индуцирана с диметоат остра интоксикация при плъховете, а също и дизайна на двата лабораторни експеримента.

- *Експеримент 1* – наблюдавани са сърдечната и дихателната честота и е отчетена преживяемостта при гризачите с диметоат-индуцирана остра интоксикация – общо 21 гризача, разделени на 3 групи по 7: група I – здрави плъхове, третирани с физиологичен р-р (контролна); група II – третирани с диметоат и група III – плъхове, третирани с диметоат и лекувани с болус от 1.5 mL/kg 20 % ЛЕ.
- *Експеримент 2.* За оценка ефективността на препоръчителната болус доза ЛЕ върху невротоксичността на диметоата при гризачите са изследвани общата двигателна активност и проучвателната активност. И този експеримент е проведен с 21 животни, разделени на 3 гр. аналогични на тези в експеримент 1. Проследени са възможните НЛР от страна на основни органи, свързани с приложението на ЛЕ върху гризачите, чрез сравнение на подобрени клинично-лабораторни показатели. Кръвта необходима за изследванията е взета от подезичната вена, за целта в края на опита гризачите са декапитирани под наркоза. Кръвта е съхранявана до изследването при подходящи условия.

За статистическата обработка на данните са избрани подходящи методи.

Резултати и обсъждане.

А. ПРОУЧВАНЕ НА КЛИНИЧНИТЕ ДАННИ:

1. **ОЕИ с бензодиазепини и антиепилептици.** За проучване ефективността на ЛЕ при ОЕИ с BZD и АЕ, с невротоксично действие и пестициди, в т. ч. ФОП, пациентите са разпределени в 2 групи – група със стандартна реанимационна и детоксично-депурационна терапия (без ИЛЕ, n = 286) и група, при която в лечебната схема е включена и ИЛЕ (n = 35).

1.1. Анализът на основните демографски и клинични данни установява:

- разпределението по пол е сходно в двете групи, като ОЕИ при жените са с 3-кратно по-висока честота.
- 46.46 % от ОЕИ с BZD са във възрастта до 45 год. и 53.54% – при тези над 45 год. С ИЛЕ са лекувани 23 пациенти (по 10 и 13 от двете групи).
- Пациентите с остро отравяне с АЕ на възраст до 45 год. са 74.67 %, а тези над 45 год. – 25.33 %. Отчита се 3-кратно повече интоксикации в по-младата възраст. ИЛЕ е приложена при 3-ма пациенти и от двете възрастови групи

1.2. Причина за възникване на острата интоксикация и вид на ноксата:

- Почти всички ОЕИ с BDZ и АЕ са със суицидна цел. При определен брой от отровените с медикаментите от двете групи е проведено лечение с ЛЕ.
- В групата на BDZ водещи са ОЕИ с Bromazepam, следвани от Clonazepam, Diazepam и Alprazolam. ИЛЕ е прилагана при отровени с Clonazepam, Diazepam.
- В групата на АЕ, водещи са интоксикациите с Valproic acid (83.3%) в сравнение с лекуваните без ИЛЕ, следвани от тези с Carbamazepine – (30.43 %), съответно при 5 и 1 от тях е приложена ИЛЕ.

1.3. Клинични прояви:

- Промени в съзнанието. Анализът на данните показва, че при ОЕИ с BZD, ИЛЕ се прилага по преценка при по-тежко потисната ЦНС-функция, в сравнение с групата, лекувана без ИЛЕ. Същите съображения, определят приложението на ИЛЕ и при острите интоксикации с АЕ. Прави впечатление високият ръст на приложение на ИЛЕ при липса на промени в съзнанието. Причината за това е, че пациентите са приети за лечение скоро след приема на медикаментите и все още липсва изявена церебротоксична симптоматика, но приетата доза е отчетена като голяма. Пациентите със сопор, лекувани с ИЛЕ са 8 пъти повече от лекуваните без ИЛЕ (33.3 % спрямо 4.3 %). Трикратно ръст се наблюдава и при случаите с тежка промяна в съзнанието – кома (5.8 % без ИЛЕ и 16.6 % с ИЛЕ). Това показва, че ИЛЕ е приложена при сериозно увреждане на съзнанието. Цитираните резултати

корелират с литературните данни. Авторът прави извод, че резултатите категорично демонстрират способността на ИЛЕ да неутрализира токсичните вещества, така че да не достигнат прицелните органи, което се доказва от липсата на ЦНС-симптоми.

- Симптоми от страна на ЦНС: екстрапирамидна симптоматика, брадилалия, брадипсихия, миоза, мидриаза, гърч и дистимия, като водещи при отравянията с BDZ и АЕ са брадипсихията и брадилалията. В тежките случаи с прием на голяма доза от медикамента се установяват миоза, мидриаза и екстрапирамидна симптоматика и при тези пациенти най-често е прилагана ИЛЕ.
- Симптоми от страна на ПНС: атаксия, нистагъм, дизартия, понижен и повишен муск. тонус. Анализът на данните показва, че голямата част от пациентите с ОЕИ с АЕ, при които има атаксия, нистагъм и понижен мускулен тонус, са лекувани с ИЛЕ. Същите симптоми, проявени при пациентите с ОЕИ с BZD, не са били основание за включване на ИЛЕ в лечебната схема, което се обяснява с фармакологичните и токсикологичните особености на BZD. В тези случаи при преценката за включване в терапията на ИЛЕ е важна анамнезата за прием на голяма доза от медикамента.
- Промени в дихателната (ДЧ) и сърдечната честота (СЧ) при ОЕИ с BZD е регистрирана в единични случаи и за групата със стандартното лечение, и в групата с ИЛЕ в терапевтичната схема.
- При пациентите с ОЕИ с АЕ, подложени на терапия с ИЛЕ, не е наблюдавана брадипнея. Причината за високата СЧ при тях, в сравнение с лекуваните без ИЛЕ е тежестта на интоксикацията, проявена със симптоматика и от страна на ССС.

1.4. Съпътстващи заболявания:

- Резултатите показват, че при интоксикации с BZD и съпътстващи заболявания от страна на ССС, депресия, наркотична и/или алкохолна зависимост, както и паркинсонизъм, преобладават случаите, при които в терапията е включена ИЛЕ.
- При интоксикация с АЕ, определящи за приложението на ИЛЕ са заболяванията епилепсия, биполарно афективно разстройство, хранително разстройство и зависимост към алкохол и/или наркотични вещества. Резултатите потвърждават антидотния ефект на ИЛЕ при остри интоксикации с АЕ с невротоксично действие.

1.5. Усложнения в хода на терапията: *(забележка – трудно ми е да приема, че всички изброени във фиг. 20 и 21 усложнения са действително усложнения на ОЕИ, някои от тях са по-скоро симптоми на интоксикацията).*

- Анализът показва, че стандартното лечение на ОЕИ с BZD, без ЛЕ, се свързва най-често с усложнения от страна на ССС и ЦНС. Лечението на остра интоксикация с АЕ без ИЛЕ се свързва най-често с усложнения, повлияващи някои параметри на ССС, психомоторна възбуда и токсична енцефалопатия. След анализ на собствените наблюдения и данните от литературата авторът заключава, че ИЛЕ е терапия избор при тежки интоксикации с анамнестични данни за прием на голяма доза и сериозни съпътстващи заболявания.

1.6. Анализ на клинично-лабораторните показатели:

- Най-отчетлива и достоверна е разликата в измерените концентрации на креатинина в плазмата, по-високи при лекуваните с ИЛЕ, от тези по стандартната схема. Авторът обяснява това с тежестта на интоксикацията и състоянието на отделителната с-ма, при лекуваните с ИЛЕ. Стойностите на кръвната захар, показател за обща токсичност и при двете групи са в референтния интервал. В референтните граници са и нивата на билирубина. Установените разлики по отношение активността на ASAT и GGT се дължат на индивидуалните особености, придружаващите заболявания, злоупотребата с алкохол и не са резултат от прилагането на ИЛЕ. Стойностите на ALAT – индикатор за чернодробно увреждане при пациентите и от двете групи са в референтния интервал.

- Метаболитни изменения – характерни за острите интоксикации са по-значимите метаболитни отклонения (хипоксемия, метаболитна и дихателна ацидоза). По-голямата им честота в групата с ИЛЕ се дължи на по-тежкото протичане на интоксикациите при тези пациенти.
- Авторът заключава, че промените в клинично-лабораторните параметри, не са определящи за решението за включване на ИЛЕ в терапевтичната схема; ИЛЕ не повлиява негативно лабораторните показатели.

1.7. Продължителност на болничния престой и леталитет при пациентите.

- При тези с ОЕИ с BDZ в групата без ИЛЕ той е средно 2.11 дни, а при тези с ИЛЕ – 2.6 дни, с гранично достоверна разлика, което не е във връзка с използваната ЛЕ. По-продължителният болничен престой в групата с ИЛЕ се дължи на прилагането ѝ при най-тежките форми на интоксикации и прием на по-голяма доза от медикамента.
- Сред интоксикациите с АЕ, болничният престой на групата без ИЛЕ е средно 2.51 дни, а на тази с ИЛЕ – 3.5 дни, при липса на достоверност. Авторът прави извод, че приложението на ИЛЕ при ОЕИ с АЕ ускорява възстановяването и повечето пациенти напускат клиниката на 2-ия ден.
- При анализ на показателя „смъртност“ се потвърждава резултатите, които показват по-високата ефективност на ИЛЕ при ОЕИ с АЕ, в сравнение с BZD.

2. ОЕИ с пестициди

2.1. *Основни демографски и клинични данни от документацията.* Наблюдавани са 20 случая, при 4 от тях (след 2016 год) е приложено лечение с ЛЕ. Преобладава мъжкият пол; 85% от пациентите са над 45 год.

- В групата без ИЛЕ 56.25 % приемат пестицида с цел самоубийство. В групата с приложена ИЛЕ, суицидните инциденти са при 50 % от пациентите.
- Данните показват, че от ОЕИ с пестициди, 45 % са с ФОП; 40 % – от синтетични пиретроиди; 5 % – смесена интоксикация и в 10 % интоксикациите са с Бромадиолон. Инсектицидът диметоат е причина за 88.89 % от ОЕИ с ФОП. При 16 пациенти е приложена само стандартната реанимационна и детоксично-депурационна терапия, при останалите 4 тя е комбинирана с ИЛЕ.

2.2. Клинични прояви:

- Промяната в съзнанието до кома е водещ симптом установен при над половината пациенти лекувани по стандартния начин и при всички лекувани и с ЛЕ. При вземането на решение за приложение на ЛЕ е била важна анамнезата за прием на голяма доза от отровата.
- Симптоми от страна на ЦНС – миозата, характерен симптом за този вид ОЕИ, е установена при почти всички пациенти, независимо от тежестта на интоксикацията. Липсата ѝ се дължи на прилагането на атропин. Наличието само на миоза не е индикация за прилагане на ИЛЕ. И в тези случаи е важна анамнезата за прием на голяма доза и тежестта на симптоматиката.
- Симптоми от страна на ПНС – от тях наличието на хиперсаливация и инконтиненция са били индикации за приложение на ЛЕ.
- Промени в дихателната и сърдечната честота. Авторът счита, че получените резултати, анализа на представените клинични случаи от наличните в литературата съобщения може да се направи извод, че ИЛЕ в качеството на антидот демонстрира ефективна невро- и сърдечно-съдова протекция при ОЕИ с ФОП.

2.3. Съпътстващи заболявания и усложнения в хода на терапията.

- Авторът заключава, че коморбидността, при някои случаи, е индикация за прилагане на ИЛЕ като допълнение към основните критерии за нейното приложение – тежестта на интоксикацията и анамнестичните данни за прием на голяма доза от пестицида.
- Водещото усложнение, в хода на интоксикацията, респ. на терапията, в групата без ИЛЕ, е екзотоксичния шок – при 37.5 %, следван от ОДН – 31.25 %, артериална

хипотония – 31.25 %, предсърдно мъждене, реполяризационни нарушения и AV-блок. При пациентите, с включена ИЛЕ, се наблюдават белодробен оток, ОДН, синусова тахикардия, артериална хипертония, ОСН, токсичен миокардит, AV- блок, реполяризационни нарушения, токсична полиневропатия и токсичен хепатит. Авторът заключава, че те са свързани обикновено със съпътстващите заболявания и са индикация да се прилага ЛЕ.

2.4. Анализ на промените в клинично-лабораторните показатели.

- Стойностите на серумната холинестераза са значително по-ниски при пациентите от групата лекувани с ЛЕ, свидетелство за по-тежко протичане в тези случаи.
- Същата зависимост се доказва и по отношение на чернодробната токсичност. Бъбречните увреждания се манифестират с повишени урея и креатинин, които при пациентите с ИЛЕ са по-високи от лекуваните по стандартната схема. Според автора установените отклонения в тези показатели при групата пациенти с ИЛЕ се дължат на по-тежката интоксикация, и това е критерий за включването на ЛЕ към терапията. В заключение е казано – поради липсата на специфичен антидот за лечение на отравянията с ФОП, този доклад подчертава значението на ИЛЕ като навременна системна поддържаща мярка и метод за постигане на успех при проявена нефротоксичност.

2.5. Продължителност на болничния престой и леталитет при пациентите.

- Средният престой при пациентите от групата без ИЛЕ е 3.4 дни, а при лекуваните с ИЛЕ – 12.25 дни – разликата е достоверна и се дължи на тежкото протичане на интоксикацията в групата с ИЛЕ. Има основание да се препоръча включване на ИЛЕ в лечебната схема при тежки интоксикации с ФОП, като средство за овладяване на кардиотоксичните и невротоксичните ефекти.
- Ефективността на ИЛЕ при случаи на ОЕИ с пестициди е определена и чрез смъртността – при пациенти без ИЛЕ тя е 50 %, а при лекуваните с ИЛЕ 25 %. Тези резултати са в съответствие с литературните данни и потвърждават протективния ефект на ИЛЕ по отношение преживяемостта и леталитета при тези ОЕИ.

Б. ПРЕДКЛИНИЧНО ПРОУЧВАНЕ. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН МОДЕЛ

1. Ефекти на ЛЕ върху сърдечната и дихателната честота, и преживяемостта при експерименталните плъхове с диметоат-индуцирана остра интоксикация

- *Сърдечна и дихателна честота.* Констатирано е, че промените в тях са показателни за токсичните ефекти върху ВНС. Сравнението с клиничните данни показва, че при плъховете с индуцирана от диметоат остра интоксикация, при които е приложена ЛЕ, се наблюдава възстановяване на тези функции с висока степен на значимост в сравнение със здравите контроли, докато при пациентите с остри интоксикации с пестициди, вкл. ФОС, ИЛЕ не повлиява отчетливо промените в тези вегетативни функции. Различието се обяснява с това, че при пациентите с интоксикации с ФОП, СЧ се определя от лечението с атропин, а ДЧ зависи от тежестта на интоксикацията, респ. белодробните усложнения.
- Данните от експеримента доказват, че Диметоатът достоверно намалява преживяемостта на опитните животни спрямо контролните. Болусната доза ЛЕ води 100 % преживяемост за периода на наблюдението, като установеният ръст в показателя сравнен с групата, при която не е приложена ЛЕ, е с висока степен на достоверност.

А. Ефекти на ЛЕ върху поведенческите функции при плъховете с диметоат-индуцирана остра интоксикация.

- Проследяване на общата двигателна активност при гризачите. Анализът на резултатите предполага, че ЛЕ не влияе върху периферното нервно-мускулно предаване, противно на установените позитивни ефекти върху дихателната и сърдечната честота при отровените плъхове. Изводът е, че терапевтичните ефекти на ЛЕ срещу диметоат-индуцираната невротоксичност са локализиращи в ЦНС.

- Проследяване проучвателната активност при гризачите. Най-важния установен факт е, че при Т0 активността на групата плъхове с приложена ЛЕ, е повишена трикратно в сравнение с отровените с диметоат, при които не е приложена ЛЕ; такова повишение от 72.7 % е отчетено и при Т1.
- В. Ефекти на ЛЕ върху биохимичните показатели в кръвната плазма при плъховете с диметоат-индуцирана остра интоксикация.*
- *Анализирайки данните за групата третирана само с диметоат, групата с приложена ЛЕ и контролната група, авторът заключава, че лабораторни резултати при експерименталните плъхове с остра диметоат-индуцирана интоксикация, показващи промените в стойностите на ChE, плазмената глюкоза, уреята, креатинина и на чернодробните трансаминизи (ASAT, ALAT, GGT), са в съответствие с промените в показателите, установени при пациентите с тежки ОЕИ с ФОП, при постъпване за лечение в КИЛОТ при ВМА – МБАЛ – Варна.*

В. СРАВНЯВАНЕ ЕФЕКТИТЕ НА ЛЕ ПРИ ХОРА И ОПИТНИ ЖИВОТНИ С ОСТРА ИНТОКСИКАЦИЯ С ФОП.

1. Сравняване на ефектите на ЛЕ върху общата двигателна активност. Съпоставката потвърждава увреждащите ефекти на диметоата върху общата локомоция. Болусна доза ЛЕ не повлиява отчетливо промените в изследвания показател, което означава отсъствието на положителни ефекти върху ПНС на ниво нервно-мускулно предаване.
2. Сравняване на ефектите на ЛЕ върху ЦНС показва, че при пациенти с остра интоксикация с ФОП, дори лекото потискане на съзнанието, ако е съпроводено с данни за поглъщане на голяма доза пестицид, налага включване на ИЛЕ в лечебната схема. При опитните гризачи се регистрира, че подобрението непосредствено след въвеждането на ЛЕ се проявява чрез 3-кратно нарастване на показателя (брой проучени дупки по пода на постановката) в сравнение с този при плъховете, които не са третирани с ЛЕ.
3. Сравняване на ефектите на ЛЕ върху вегетативните функции в ЦНС. След съпоставките авторът заключава, че резултатите показват, че ЛЕ слабо повлиява периферното нервно-мускулно предаване при плъховете с диметоат индуцирана невротоксичност, като ефектите са по-ясно изразени в посока подобрение на вегетативните функции на ЦНС. Установените протективни ефекти спрямо двете вегетативни функции (ДЧ и СЧ) и върху изследователското поведение, както и отсъствието на позитивен ефект върху общата двигателна активност, насочват към наличие на невропротективни свойства на ЛЕ, локализирани в ЦНС.
4. Сравняване ефектите на ЛЕ върху преживяемостта. При анализа на клиничните данни е установено, че в групата пациенти, лекувани без ЛЕ смъртността е 50 %, а в групата с ИЛЕ – 25 %. При опитните плъхове в потвърждение на ефективността и безопасността, въведената ЛЕ води до запазване живота на всички гризачи за периода на наблюдението, като установеният достоверен ръст в показателя сравнен с групата без ЛЕ, е с висока сигнификантност. Установените несъвпадения между част от клиничните данни и експерименталните резултати се дължат най-вече на видовите различия. Може да се отчете и липсата на корелация между възрастта на опитните гризачи и пациентите – експериментът е проведен с млади и здрави животни, докато пациентите с остри интоксикации с ФОС са на възраст > 60 год. и с коморбидност, оказваща влияние върху тежестта, протичането и изхода на интоксикацията.

Изводите, които маг.фарм. Димитрова прави *от клиничното проучване* (7 на брой) са изведени след обстойно обсъждане на резултатите и са важни за ежедневната токсикологична практика. Особено ценни за мен са поседните 3 извода, които са с отношение към критериите за включване на ИЛЕ в терапията на ОЕИ с BDZ, АЕ и ФОП.

Изводите от **лабораторния експеримент** (7 на брой) също са ясно формулирани и потвърждават протективните ефекти на ЛЕ спрямо вегетативните функции, изследователското поведение на опитните гризачи, както и отсъствието на позитивен ефект върху общата им двигателна активност. Потвърден е органопротективния потенциал на ЛЕ, демонстрирани са положителни ефекти по отношение на серумната холинестераза и останалите изследвани лабораторни показатели, както и по отношение на преживяемостта на опитните животни. В същото време не са наблюдавани странични ефекти в хода на приложението им.

Приносите от дисертационния труд на маг.фарм. Димитрова (8 на брой) са ясно формулирани и безспорни. Считам за достатъчен е факта, че 6 от тях се свързани с извършени за пръв път у нас проучвания, което прави автора пионер в тази клинично-експериментална област на медицинската практика.

Забележки: Държа да отбележа, че трудът е написан на ясен и изчистен от чуждици български език. Текстът, въпреки, че на места, по мое мнение е малко утежнен се чете лесно. Материалите по дисертацията са добре подредени и представени. На малко места констатирах технически грешки, но тези забележки не намаляват стойността на дисертационния труд.

Чест прави на *маг.фарм. Димитрова*, че отчита трудностите и слабостите на първата част от дисертацията, произтичащи от ретроспективния характер на проучването.

Авторефератът съдържа всички основни данни и послания на дисертацията и е добре онагледен.

Оценка на професионалните и лични качества на докторанта. Не познавам лично *маг.фарм. Димитрова*, но от дисертационния труд с който се запознах, намирам, че тя притежава необходимите знания и умения, методични и аналитични възможности, придобити за сравнително краткото време на работа в катедрата към която е докторант и в хода на разработката на дисертационния труд. Демонстрирани са добри умения за работа с литературни източници, възможности за решаване на поставените цел и задачи, много добро познаване на клиничните случаи и методите на изследване на пациентите, които са използвани. Тя показва и добри възможности при оформянето на научни публикации и съобщения. Има необходимата компютърна грамотност, умее да работи в екип. А всичко това е необходимо за успешното разработване на един дисертационен труд.

Заклучение. Дисертационният труд на *маг.фарм. Димитрова* е плод на добросъвестно извършени научни проучвания в една сравнително нова област на токсикологията и клиничната фармакология. Използвани са наложили се в практиката методики. Изтъкнатите приноси са безспорни. За мен е удоволствие още веднъж (след защитата на д-р Кехайова) да приветствам сега маг.фарм. Димитрова и екипа на проф. Маринов и проф. Златева, на Катедрата „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, Факултет „Фармация“ при МУ– Варна, на Клиника за интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии при ВМА – МБАЛ – Варна, за техния ентузиазъм при внедряването на ЛЕ като антидот при отравяне с липофилни медикаменти и субстанции, в т.ч. ФОП в ежедневната практика като задължителен терапевтичен метод.

Представеният труд отговаря в наукометрично отношение на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение, както и на изискванията на Правилника за развитието на академичния състав в МУ-Варна за ОНС „Доктор“.

Имам всички основания да препоръчам на уважаемите членове на НЖ да присъдят на **маг.фарм. Симеонка Димитрова Димитрова** ОНС „Доктор“.

28.04.2021 г.
гр. Пловдив

Изготвил:
проф. д-р Тоньо Шмилев, дм

DocuSigned by:
TONYO SHMILEV
B5737F9B6074457...