

**ДО ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ,
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД № Р-109-382/27.6.2018 г
НА РЕКТОРА НА МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
г. ВАРНА**

РЕЦЕНЗИЯ

**от професор Камен Петров Канев, дмн
за конкурс за „професор“ по научна специалност „Токсикология“, шифър 03.01.23
с единствен кандидат доц. д-р Снежана Златева Златева, д.м. доцент към Катедра по
„Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ на Факултет Фармация при
МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна**

В публикуван в Държавен вестник бр. 36/ 27.04.2018 г. и Заповед на Ректора на Медицински университет – Варна е обявен конкурс за заемане на академичната длъжност „професор“ в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.4. „Обществено здраве“ и научна специалност „Токсикология“ за нуждите на Факултет „Фармация“, Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ В него участва един кандидат - доц. д-р Снежана Златева Златева, д.м. доцент към Катедра по „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ на Факултет Фармация при МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна, като е представила всички необходими документи за конкурса, с което са спазени изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагането му и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна.

Доц. д-р Сн. Златева е родена на 26.02.1958 г, гр. Малко Търново, завършва гимназиално образование в гр. Айтос, висше образование през 1982 г. Медицинска Академия, ВМИ - Варна. Специалност Вътрешни болести придобива през 1989 година, специалност Клинична Токсикология през 1996 и Здравен мениджмънт-магистърска степен, МУ – Варна през 2014 година. Има допълнителни квалификации по клинична хомеопатия, индивидуално обучение за извънбъбречно почистване на кръвта, курс по дерматология и хистология на кожа, индивидуално обучение по алергология, международен курс “Basic of toxicology course”, Eurotox,. Работи като участъков лекар, цехов лекар и токсиколог, ординатор във вътрешно отделение, асистент по токсикология, хонорирован асистент и лектор по клинична токсикология, придобива научна и образователна степен „доктор“, академична длъжност доцент и ръководител на Клиника за лечение на остри отравяния и токсикоалергии на МБАЛ-Варна, към

ВМА, “доцент “ към МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна, Катедра по „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ на Факултет Фармация. Към Община Варна основава НПО „Суицидопревенция“, НПО Сдружение „Живот без алкохол“. Център за СРИ и др. Двете НПО имат изградени Програми, които се базират на световен опит за методите и средствата за превенция на суицид и алкохолна зависимост. Реализирани са общо 17 проекта, създадения ЦСРИ за злоупотребяващи с алкохол и зависими (2014-2013) са финансирани от Община Варна, Дирекция „Превенции“ и Дирекция „Социални дейности“.

Научно-изследователската и преподавателска дейност на доц. Златева е съсредоточена изключително до решаване на проблемите на клиничната токсикология като акцент в изследователската работа са следните основни направления, а именно:

1. Морска токсикология (монография, 10, 15, 20, 32);
2. Битови отравяния (метанол, етиленгликол, ФОС пестициди, фреон, живак, гъби Amanita) (5, 17, 25, 26, 33, 34, 35, 36, 37, 40, 43).
3. Зависимости (канабиноиди за медицински цели; психологическото консултиране на пациенти със зависимости; зависимости в контекста на масови бедствени ситуации, предполагащи внезапно прекратяване на дрогата и възникване на абстинентно състояние)(2, 6, 11, 18, 31).
4. Използването на хипербарна оксигенация (ХБО) в клиничната токсикология (1, 3, 4, 7, 14).
5. Епидемиологични проблеми при остри отравяния във Варненски регион (всички видове остри отравяния, бензодиазепини, остри алкохолни интоксикации, употреба на наркотици при кандидати за военна служба и водачи МПС, метанол, етиленгликол)(8, 9, 12, 13, 16, 27, 31, 33, 34).
6. Съвременни методи на лечение и антидотни средства (Ademetionin като антидепресант при абстинентен синдром и Intralipid като антидот за мастно разтворими токсични субстанции) (19, 44).
7. Лабораторни методи за токсикохимична диагностика на остри екзогенни интоксикации (фосфин и метални фосфиди, амфетамини, sertraline, trazodone, clozapine)(29, 38, 39, 41, 42).
8. Деонтологични проблеми свързани с комуникацията на пациенти с остри отравяния (информираност, отказ и принуда в лечебния процес, комуникация лекар-пациент в токсикологичната практика)(22, 23).
9. Отравяния със сухоземни животни (обобщен опит от лечение на 130 случая на отравяне след ухапване от сколопендра (Myladopa Scolopendra) (21).
10. Редки заболявания (Болестта на Crohn и отлични резултати от лечение с медикамента Adalimumab, антагонист на TNF- α ; летален изход, последица от НЛР (нежелана лекарствена реакция) след приложение на антибиотици с развитие на инфекция с Clostridium difficile, псевдомембранозен колит и токсичен мегаколон)(28,30).

Като допълнителни основни направления могат да бъдат обособени системните и задълбочени проучвания касаещи клиничната характеристика на кожните лезии при остри интоксикации, които не са включени в дисертационния ѝ труд на тема “Проучване върху кожните промени при екзотоксични коми”. Приемам, без рецензиране проучванията, касаещи актуалните аспекти в областта на морската токсикология, които са предмет на монографичният ѝ труд на тема „Морска токсикология. Отравяния с храна от морето и инциденти с морски животни“(рецензиран). За предстоящите публикации и бъдещото реализиране на конкретни научно-изследователски разработки по посочените направления може да се съди по теоретичните публикации и проучвания (литературти обзори).

Общият брой на публикациите, с които доц. Златева участва в конкурса е 44. От тях 2 са самостоятелни, а в 5 е първи автор. Втори и следващ автор е във 22 публикации и в съавторство е на 15 публикации. Един от трудовете е самостоятелна монография, тема „Морска токсикология. Отравяния с храна от морето и инциденти с морски животни“ (рецензиран).

Публикации	Брой
1. Общ брой представени научни трудове	44
- на кирилица	16
- на латиница	28
2. Според участието на автора в представените работи:	
- самостоятелни	2
- първи автор	5
- втори и следващ автор	22
- в съавторство	15
3. Според вида на научните трудове:	
- монографии и учебници	1
- публикации в български научни списания	25
- публикации в чуждестранни научни списания	3
- публикации в сборници с научни доклади	15

Публикациите свързани с острите отравяния с алкохоли – метилов алкохол, етилов алкохол и етиленгликол засягат проблема от токсикологичен, медико-социален, съдебномедицински и обществен аспект. Тревожна е тенденцията за наличие на метанол в 30% от пациентите с остра етанолова интоксикация и наличие на метанол в акохолните напитки на пазара. Това налага фокусиране и върху отдалечените токсични ефекти на метанола, при неволен хроничен прием в субтоксични количества.

Отравянето с метанол показва случайно засягане на хора в активна възраст, предимно мъже между 45-50 години, като прогнозата зависи от степента на метаболитната ацидоза, наличието на кома и гърчове, и липсата на етанол в кръвта при хоспитализация. Хемодиализата е средство на избор при метаноловата интоксикация, антидотното лечение е с етанол и добри резултати от ХБО при частично запазени функции на нервус оптикус. При алкохолната зависимост се акцентира на значимите социални, медицински и организационни последици на хора в активна възраст. Значимостта на проблема произтича от честотата на зависимите към алкохол в България около 7% от възрастното население и честотата на абстинентното състояние. Проучването показва, че абстинентни прояви са характерни за възрастта между 31-40 години, последвана от възраст 41-50 години, следва възрастова група 21-30 години и най-малко във възрастта 61-80 години. Нарушенията при тези хора започват неспецифично, свързани с психомоторна възбуда, халюцинации, неадекватно поведение, в най-тежките случаи гърчове, симптоми, които създават значими диференциално-диагностични затруднения, представлявайки значим медицински и организационен проблем. Научно-практическият принос по отношение публикациите свързани с острите отравяния с етиленгликол са предимно свързани с обогатяване на клиничната характеристика на отравянето с добавяне на данни за засягане на хора в активна възраст. Хемодиализата е средство на избор, антидотното лечение е с етанол. Газ хроматографският метод за доказване на етиленгликол в биологични течности е решаващ за поставянето на диагнозата и мониториране на антидота и броя на провежданите хемодиализи.

Научно-практическият принос в публикациите свързани с острите отравяния с фосфоорганични пестициди, са свързани с оформяне на епидемиологичните и клиничните особености на тази патология. Изработена е скала (на база клиничните критерии, многоорганната недостатъчност, белодробен оток, загубата на съзнание и мускулните спазми), с която може да се прогнозира продължителността на болничния престой (от 3 до 26 дни), тежестта на отравянето и необходимият обем лечение.

Диференциално-диагностичният принос в публикациите отразяващи остри и подостри битови отравяния с фреон (климатици) или злоупотреба (наркомания) е основния и е свързан със представяне на симптоми и синдроми, които създават значими диагностични трудности в сферата на неврологията и кардиологията, особено ако няма пряка причинно-следствена връзка с остър инцидент на инхалиране. Описани

са възможните усложнения свързани с ЦНС, ПНС, ССС и внезапна смърт. Сериозен принос е подхода и терапевтичното поведение при този вид отравяния.

Оригинален научно-практическият принос са публикациите засягащи поглъщане на метален живак, свързани с доказване на резорбция на окислени соли на метален живак и доказване на живак в кръв и урина. При липсата на специфични антидоти (хелатори) е проследен клиничният ход на очистване на металния живак от червата до 9-ти ден от поглъщането, чрез лечебни очистителни процедури, необходимостта от неутрализация на металния живак в болничната среда и недопускане развитието на общотоксични симптоми.

Оригинален принос на кандидата в публикациите разглеждащи различни аспекти на острите отравяния с гъби род *Amanita* (*A. pantherina*, *A. muscaria* и *A. phalloides*) е проследяването на епидемиологичните (10% от всички хоспитализации за гъби) и клиничните особености на тези отравяния. Разгледана е токсикодинамиката, клиничните симптоми и специфичното лечение при различни видове токсини от гъбите род *Amanita* и се подчертава поравното засягане на жени и мъже в активна възраст.. Леталитетът от *Amanita phalloides* е 17% от всички гъбни отравяния и съставлява 11.4% от леталитета на всички интоксикации. Очертава се терапевтичен алгоритъм, използващ съвременни методи на извънбъбречно очистване като хемодиализа, карбохемоперфузия и плазмафилтрация, с ефект до 48 час от поглъщането, но заедно с това се дискутира въпросът за чернодробната трансплантация, за сега неизползван метод за лечение на остро чернодробно увреждане от *Amanita phalloides* у нас.

За първи път в страната се описват усложнения свързани с използването на т.н. „медицинска марихуана“, закупена от интернет при пациент с нервно-мускулно заболяване (ЛАС). Безпристрастно са изложени историята на терапевтичната употреба на марихуана за медицински цели и доказателства от проведени в последните години клинични проучвания в света, свързани с медикаменти, съдържащи активната съставка тетраhydroканабинол (ТНС) за лечение на различни болестни състояния като невропатна болка при карциномно болни, нервно-мускулни спазми при мултипла склероза, загуба на апетит при СПИН, гадене и повръщане след химиотерапия. Публикациите запознават специалистите със Sativex, синтетични агонисти на канабиноидните рецептори като Nabilone и Dronabilone/ Marinol, Ajulimic acid, Dexamabinol, Cannabinor, HU308 и HU33, антагонисти на канабиноидните рецептори Rimonabant/Acomplia и Taranabant/МК 0364, всички изброени препарати или не са одобрени за продажби или са спрени от фармацевтичния пазар.

Оригинален научно-практически принос е дефинирането на особеностите на психологическото консултиране на пациентите със зависимости. Дефинирани са особеностите при тях - повишена тревожност (69%); липса на стратегии за справяне със стреса (56%); неадекватно поведение в детството и пубертета (49%) и криза в юношеството (42%). Промотира се екипната работа между психолози и лекари в стационарни условия за оказване на силен мотивационен стимул за предприемане лечение на възникналата зависимост още в стационарни условия и последващото амбулаторно социалнопсихологическо консултиране и проследяване.

Доц. Златева обогатява научното знание с личен опит относно използване на хипербарна оксигенация (ХБО) в клиничната токсикология в различните стадии на токсичния процес (токсикогенен, соматогенен и реконвалесцентен) в зависимост от специфичната нокса и развитие на различни токсични синдроми. Изтъква се ефективността при лечение на отравяния с CO, комбинирани задушливи газове, алкохоли, медикаменти, пестициди, аманита фалоедес гъбно отравяне и паяци. Дефинират се подходящите за лечение токсични синдроми и органични увреждания като токсична енцефалопатия, периферни и очни неврити, хемолиза, токсичен миокардит, токсичен белодробен оток, токсични хепатити, лечение на рани. Представя се организацията, показанията и противопоказанията на метода в клиничната токсикологична практика.

Със основополагащ приложно-практичен принос за общественото здравеопазване е публикацията относно епидемиологични данни, свързани с честотата на всички видове отравяния (2006-2010). Видна е значимостта на токсичния травматизъм, на които са изложени основно млади хора на възраст 22-24 години (30.61%), следва възрастова група 45-60г. (25%), групата до 24 години (24%) и групата над 60 г. (20%). Приблизително еднаква най-висока честота имат отравянията с етанол (25.18%) и острите алергични реакции (26.33%). Честотата следва: медикаменти (18.3%) като от тях най-голям е дялът на медикаментите от различни групи (спазмолитици, антибиотици, сърдечно-съдови и други), бензодиазепини (25.26%), антиепилептични (15.75%) и НПВЛ (10.46%); токсикоалергични реакции от животни (9.41%), отравяния от растения (3.55%), наркотици (3.39%) и пестициди (1.94%).

Епидемиологичните данни (1991-2015) отразяващи честотата на медикаментозните отравяния с бензодиазепини и хипнотици показват, че бензодиазепините остават с най-голям дял - 26,37%, барбитуратите - 1.98%, а небарбитурови производни 2.62% от всички медикаментозни отравяния (общо 6601

болни) и 11% от всички интоксикации. 93.2% от тях са суицидни, засягат младежи до 24 години (55.2%), възрастова група 25-44 години (34.1%), групата 45-60 години (6.6%) и над 60 години - (4.1%). Резултатите подчертават важността на рестриктивните държавни регулаторни норми за тяхната продажба, с които се намалява честота на отравяния с бензодиазепини от 19.19% през 1991 година до 4% през 2015 години, а на останалите - през 1991 година е 3.3%, а през 2015 г. спада до 0.7%.

В просторно и задълбочено проучване на наркотична злоупотреба, доц. Златева, подчертава медицинската и социална значимост на проблема проследен в рамките на 24 години. Лекувани са 677 пациенти с наркотична зависимост, повечето от които във възраст до 24 години (66%), съотношението мъже : жени е 4:1, болничен леталитет 0.9%. Най-голяма честота на отравянията има през периода 1994-2001 година, спад през 2004 и след това постепенно нарастваща устойчива тенденция за висока честота от 2012 до сега. Най-много случаи има с хероин (56.3%), следва марихуана (19.9%), амфетамини (8.9%), метамфетамини (екстази) 2.5%, паркизан (6.6%, актуален до 1999), разтворители (0.9%).

Приносите на кандидата свързани с медицинската експертиза на лицата кандидатстващи за редовна военна служба и доброволния резерв са пряко свързани с организационни последици в МО, произтичаща от данните необходимост за стриктен контрол и мониторинг на военнослужещите за употреба на наркотични вещества. През 2016 година има нарастване на положителните проби за наркотици (6.9%) в сравнение с 2015 година (0.9%), положителни проби както при мъже (7.8%), така и жени (3.2%). Проби положителни на едно наркотично вещество са 78%, с две наркотични вещества са 18% и с три наркотични вещества 4% (поливалентна употреба общо 22%). Водещо място в дела на положителни проби има канабиса (THC) 55.2%, следван от амфетамини 17.2%, метамфетамини 10.3%, БД 6.9%, морфин 3.4%, барбитурати 3.4% и кокаин 3.4%. Подобни данни има и през 2017 година, остава водещото място на канабиса 47.8%, драстично увеличение на кокаина 23.8%, намаляване на амфетамините 4.8%, и оставане на другите вещества в подобни пропорции. Смесените интоксикации са с дял 16.7%.

С проучването на пътнотранспортните произшествия в България и употреба на наркотици от шофьори през 2016, доц. Златева показва, че водачи на ППС са положителни за метамфетамини в 36.4%, следвани от амфетамини 30.3%, THC в 15%, опиати 12.1%, кокаин 3.0%, метадон 3.0%. Тревожен факт е, че 50 % от пробите са позитивни на едно вещество, а останалите 50% са позитивни на две вещества (43.8%), а

на три и четири вещества в 6.2% . Изследването доказва, че една от причините България да заема челно място в класациите по смъртност в ПТП е употребата на наркотични вещества от шофьори.

Проучване върху използването на Ademetionin (tramsmetil) като антидепресант при абстинентен синдром, води до заключение Адеметионин е медикамент, който повлиява както токсичния хепатит, така и абстинентния синдром алкохолна и медикаментозна зависимост.

В съавторство, с разработване на оригинални лабораторни методи за токсикохимична диагностика на фосфин и метални фосфида, амфетамини, sertraline, trazodone, clozapine., кандидата се поставя в услуга на лекаря от предната линия за бързо и точно ориентиране в диагнозата при пациенти с неясна анамнеза и клинична картина на отравяне с цинков фосфид; бързо доказване на амфетамини и метамфетамини в много ниски концентрации чрез опростена пробоподготовката, използване на твърдофазна екстракция за начално пречистване и допълнителното дериватизиране (PFPA) в метода газова хроматография с мас-селективна детекция; внедряване в ежедневната лабораторна диагностика на течнохроматографски метод (HPLC) за количествено определяне на сертралин (Zoloft), тразодон (Trittico) и клозапин и техните метаболити в кръв и урина. Те са отличен инструмент за уточняването на диагнозата при остри интоксикации и мониторирането на лечебния процес.

Деонтологични проблеми свързани с комуникацията на пациенти с остри отравяния се дискутират с оглед изясняване на правни постановки и значението им в правен и съдебно - медицински аспект. Разглеждат се актуални проблеми, свързани с автономията на пациента и правото му на конфиденциалност, достъпа до медицинска помощ, отношенията на токсиколога с роднините на пациента и неговите работодател, застраховател и другите лекуващи лекари. Идентифицира се ключовия фактор (церебротоксичен синдром), който детерминира комуникационните проблеми и липсата на достатъчно познания и умения за клинична комуникация с токсикологичните пациенти.

Доц. Златева е представила справка за 29 цитирания, като импакт фактора й е 1,460. Цитиранията са посочени в 16 български научни списания, а тези в чужбина са издавания на английски език с библиотечен индекс са 28.

От практическа гледна точка, доц. Златева, при разглеждане на проблемите интердисциплинарната наука клинична токсикология обръща подчертано внимание на първичната извънболнична медицинска помощ, стационарното лечение, и лечението и проследяването в амбулаторни условия на токсикологичния пациент. Следва да се има предвид, че в творческите проучвания на доц. Златева са включени аспекти от цялостната дейност на Клиниката по токсикология и спешното звено на ВМБ - Варна, което я представя като цялостно изграден изследовател и преподавател.

Заклучение за учебно-преподавателската дейност можем да направим от представените справка и служебни бележки, където се вижда, че доц. Златева работи от 1991г.-2013г. като асистент по токсикология в Клиника по токсикология към МБАЛ, Варна на ВМА и хонорован асистент и лектор по токсикология към Катедра Вътрешни болести на МУ-Варна е с учебна натовареност средно годишно повече от 200 часа. През периода е подготвила самостоятелно лекции и практически упражнения за студенти медици пети курс (българи и английско обучение); за стажант лекари; за лекари специализанти по специалностите „спешна медицина“, „обща медицина“, „вътрешни болести“; ръководи курсове за специализиращи клинична токсикология; ръководи курсове за следдипломно обучение на лекари от системата на МНО; ръководител е на специализация по клинична токсикология. Като доцент към Факултет Фармация, Катедра „ Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ на МУ-Варна е с учебна натовареност средно годишно повече от 160 часа. Участва като съавтор при написване на два учебника през 2018 година, с глава: „Отравяния в морската практика. Отравяния при докосване, убождане и ухапване от морски животни в Световния океан и Черно море“ в „Морска медицина“ под редакцията на Д. Ставрев и с глава „Остри отравяния и алергични реакции“ във „Вътрешни болести за студенти по здравни грижи“ под редакцията на М. Стамболийска, Д. Паскалев и Д. Димитрова. Самостоятелно подготвени и предоставени на blackbord лекции и практически упражнения със студенти „Фармация“ в пети курс по дисциплината „фармакотерапия“ и в трети курс по дисциплината „токсикология“. Рецензент е на дисертационен труд за придобиване на научна и образователна степен „ доктор“ по научна специалност 03.01.23 Токсикология, ръководител е на трима докторанти.

Доц. Златева е член и активен участник в работата на четири научни дружества: Асоциация Българска клинична токсикология, преименувана в Българско Дружество по Клинична токсикология; член на EUROTOX от 2004 година; член на Българското

дружество по авиационна, морска и космическа медицина от 1992 година; член на Българско дружество по клинична хомеопатия от 2017 година.

Избрана е за член на управителния съвет на БЛС Варна 2016-2018 година.

Критични бележки, препоръки и съществени забележки относно оформянето, целите, методологията, резултатите, обсъжданията и изводите, използваните литературни източници при проведените на съвременно научно ниво творчески проучвания в представените за рецензиране материали не могат да се правят. Могат да бъдат отбелязани известни несъществени пропуски и неточности. В представения списък на научните публикации са включени участия, които макар и да имат отношение към цялостната инициативност на доц. Златева не могат да бъдат отнесени към научно-изследователската и учебно-преподавателската дейност, предмет на конкурса.

Професионалният ми контакт с доц. Златева позволява да характеризирам кандидата като добре подготвен, добросъвестен, задълбочен, инициативен и продуктивен научен работник. Тя е взискателна към себе си и колегите, коректна в отношенията си и се ползва с уважение и авторитет.

Заклучение: Дългогодишният научен и практически опит на кандидата в областта на клиничната токсикология, актуалността и значимостта на научното и научно-приложното творчество, съдържащите се в него нови факти и съществени теоретико-методологични, научно-методични и научно-приложни приноси, както и учебно-преподавателската ѝ и обществено-социалната дейност и личностните ѝ качества са основание да предложи на почитаемото Научно жури да присъди на доц. Елена Златева, дм академичното звание професор.

Рецензент:.....
(проф. Камен Канев, дмн)