

СТАНОВИЩЕ

от доц. маг. фарм. Евгени Евгениев Григоров, д.м.,

преподавател в Катедра „Организация и икономика на фармацията” към
Факултет „Фармация”, Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов”, гр. Варна
(Вътрешен член на Научното жури, утвърдено със Заповед № Р-109-92/24.02.2022 г. на
Ректора на МУ-Варна)

Относно: Процедура по защита на дисертационен труд за присъждане на образователната и
научна степен „доктор”, ОВО 7. Здравеопазване и спорт; ПН 7.3. Фармация, по докторска
програма „Фармакология /вкл. фармакокинетика и химиотерапия/”.

Тема на дисертационния труд:

*„Изолитране и анализ на метилксантинова фракция, катехинова фракция и цялостен
екстракт от зелен чай Банча и проучване на влиянието им върху фармакокинетиката на
силденафил при плъхове”*

Автор на дисертационния труд:

ас. маг. фарм. МАЯ ПЕТРОВА РАДЕВА-ИЛИЕВА – докторант в редовна форма на
обучение в Медицински университет-Варна.

Научен ръководител:

Доц. маг. фарм. Калоян Добринов Георгиев, д.ф.н.

Значимост на темата: През последните години взаимодействията между лекарствени
продукти и растителни препарати представляват сериозен проблем за клиничната практика,
поради все по-широката употреба на природни средства за профилактика и/или лечение на
заболявания. Едновременното приложение на медикаменти и фитопрепарати може да
доведе до възникване на фармакокинетични и/или фармакодинамични взаимодействия.
Това от своя страна може да доведе до повишена честота на нежелани лекарствени реакции
или провал на терапията, особено когато билковите препарати се приемат без
предварителна консултация с лекар.

Актуалност на разработваната тема: Дисертационният труд на ас. Мая Радева-Илиева е
посветен на изследване на потенциалните взаимодействия между sildenafil и екстракт от
японски зелен чай Банча/ катехини/ метилксантини. Както е известно, зеленият чай е една
от най-консумираните напитки в световен мащаб, поради многото му ползи за здравето,
като антиоксидантна, противовъзпалителна, антимикробна активност, превенция на ракови

заболявания, понижаване на телесното тегло и други. Едновременно с това, редица проучвания съобщават, че активните компоненти, съдържащи се в зеления чай модулират активността на лекарство-метаболизиращите ензими, което може да рефлектира върху фармакокинетиката на едновременно прилагани медикаменти. От друга страна, sildenafil е субстрат на лекарство-метаболизиращите ензими и участва във фармакокинетични взаимодействия. След изготвяне на обзор на множество научни публикации по поставения проблем, посочените от автора актуални данни недвусмислено доказват, че разработваната тема е в направление, което през последното десетилетие се развива изключително активно в научно отношение. Докторантът е успял да обобщи наблюдаваните до момента познати взаимодействия между лекарствени продукти и често употребявани фитопрепарати, както и между лекарства и екстракт от зелен чай/ ЕГКГ/ кофеин.

Реализирането на проучвания за оценка за потенциални взаимодействия между фитопрепарати и конвенционални лекарства може значително да намали честотата на поява на нежелани лекарствени реакции, вследствие на възникнали взаимодействия и да повиши безопасността на приеманите растителни препарати.

Структура на дисертацията: Дисертационният труд на ас. Мая Радева-Илиева е много добре оформен и структуриран по отношение на основните му части и напълно отговаря на Правилника за РАС на МУ-Варна. Започва с въведение и съдържа следните раздели:

- Литературен обзор;
- Цел и задачи;
- Материали и методи;
- Резултати;
- Дискусия;
- Изводи;
- Приноси;

След това е поместена библиографията. Дисертационният труд обхваща общо 139 стандартни машинописни страници, включително 27 фигури и 14 таблици. Цитирани са 392 литературни източници, от които обаче само 7 са на български език.

Литературният обзор съдържа достатъчен по обем обобщен и анализиран научен материал, който отразява множество данни и информация за научните изследвания по темата до момента. Той е систематично изложен и разкрива много добро познаване на материята, свързана с лекарствените взаимодействия и обосновава избора на темата за дисертационния труд. Литературният обзор е разделен на няколко части, в които са разгледани последователно: зеленият чай и неговите основни биологично активни

вещества, лекарствените взаимодействия и взаимодействията между лекарства и фитопрепарати/храни/напитки, както и методите за проучване на лекарствени взаимодействия.

Основната цел на дисертацията е да се оцени влиянието на метилксантинова фракция, катехинова фракция и цялостен екстракт от японски зелен чай Банча върху фармакокинетиката на sildenafil. Докторантът формулира хипотеза за потенциални взаимодействия при едновременен прием на sildenafil и екстракт от зелен чай, ЕГКГ или кофеин.

Задачите са общо 6 на брой и произтичат от поставената цел. Те са формулирани прецизно и са обосновани логически, като изпълнението им дава възможност за постигане на дефинираната цел.

Обект на изследването са 198 бели мъжки плъха от порода Wistar, предоставени от Вивариума към МУ-Варна. За предсказване на потенциални взаимодействия при хора е използвана виртуална популация от здрави доброволци, мъже на възраст от 60 до 65 години (10 групи по 10 човека).

Използваните методи на проучването са класически и са подбрани с оглед неговата специфика:

- Екстракционни методи
- Течнохроматографски методи за анализ
- Методи за проучване на фармакокинетиката на sildenafil при опитни животни
- Разработване на физиологично базирани фармакокинетични модели за предсказване на взаимодействия при хора
- Статистически методи

Цялостният дизайн на изследването е доказателство за задълбоченото познаване и владееене от докторанта на съвременните методологични подходи във фармакологията. Добро впечатление прави, че използваните методи са разнообразни и в различни направления.

Получените резултати са представени ясно и са добре структурирани за всеки аспект на проучването, като са придружени с множество фигури и таблици. Изчислено е количественото и процентно съдържание на катехини (ЕГКГ и (+)-катехин), кофеин и галова киселина в получените растителни извлекци. Потвърдено е по-ниското количествено съдържание на изброените биологично активни вещества в японския зелен чай Банча. Същевременно, получените резултати ясно потвърждават потенциала на зеления чай да участва във взаимодействия с лекарства, които се подлагат на метаболизъм от CYP450 ензимите.

Сред по-важните резултати, бих открил тези, получени от оригиналните проучвания за потенциални фармакокинетични взаимодействия между sildenafil и екстракт от зелен чай, катехинова и метилксантинова фракция при опитни животни, както и от разработването на физиологично-базирани фармакокинетични модели за предсказване на взаимодействия при хора. Получените резултати са оригинални и достоверни, подкрепени с голям обем анализиран и обобщен научен материал.

Дискусията е добре структурирана като докторантът последователно и подробно обсъжда всеки от получените резултати в изследването си. Много добро впечатление прави, че всяко твърдение или предположение е подкрепено и обосновано с науча информация.

Изводи. Формулирани са конкретни изводи от проведените проучвания, които имат практическа насоченост и са в съответствие със събраните и анализирани данни. Предвид резултати от проведените изследвания, съвсем основателно е да се твърди, че съществува риск за възникване на взаимодействия при едновременен прием на sildenafil и екстракт от зелен чай/ катехини/ метилксантини.

Смятам, че всички направени изводи обективно отразяват получените резултати от докторанта.

Приноси на дисертационния труд

ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР:

- ❖ За пръв път в България са изолирани и анализирани ТЕ, КФ и МФ от японски зелен чай Банча.
- ❖ За пръв път е проведено фармакокинетично проучване и е доказано влиянието на многократното приложение на ТЕ, КФ и МФ от японски зелен чай Банча върху плазмените концентрации на sildenafil при експериментални животни, с цел оценка на потенциални взаимодействия.
- ❖ За пръв път е проведено фармакокинетично проучване и е доказано влиянието на еднократното приложение на МФ от японски зелен чай Банча върху плазмените концентрации на sildenafil при експериментални животни, с цел оценка на потенциални взаимодействия.
- ❖ За пръв път са разработени и приложени статичен и динамичен ФБФК модели за предсказване на потенциални взаимодействия между sildenafil и КФ или МФ от зелен чай, както самостоятелно, така и при комбинирано приложение, при хора.

ПРИНОСИ С НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР:

- ❖ Разработен и валидиран е селективен и надежден HPLC-UV метод за качествено и количествено определяне на ЕГКГ, (+)-катехин, галова киселина и кофеин в проби от японски зелен чай Банча. Предложеният аналитичен подход може да бъде използван при анализа на други видове чай, както и на други растителни екстракти, в които се предполага, че се съдържат посочените съединения.
- ❖ Разработен и валидиран е чувствителен и надежден HPLC-UV метод за качествено и количествено определяне на sildenafil в плазмени проби от експериментални животни. Предложеният аналитичен метод може да бъде използван при анализа на sildenafil в здравни заведения или други институции, където се провежда анализ на лекарствени средства в биологични проби.

ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР:

- ❖ Потвърдено е по-ниското количествено съдържание на ЕГКГ и кофеин в зеления чай Банча.
- ❖ Потвърдена е ефикасността на протейната преципитация в подготовката на плазмени проби от експериментални животни, третиран с sildenafil.

Представените приноси са разделени на такива с оригинален, научно-приложен и потвърдителен характер.

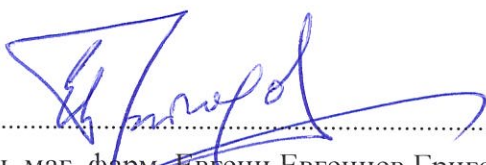
Автореферат и публикации. Авторефератът е изготвен съгласно изискванията на Правилника за развитие на академичния състав на Медицински университет-Варна и коректно отразява получените резултати и научните приноси на дисертационния труд.

Представени са три публикации в научни списания и три участия в научни конференции, свързани с темата на дисертационния труд. Във всички статии докторантът е първи автор, което показва личното му участие в разработването, дискусията и представянето на получените резултати. В допълнение, две от статиите са публикувани в международни журналы с IF, което е неоспоримо доказателство за значимостта на проведените проучвания.

Заклучение. Оценявам положително дисертационния труд на ас. Мая Радева-Илиева и считам, че по съдържание и научни приноси той отговаря напълно на изискванията на ЗРАС в Република България и на Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна. Добрата методична подготовка, задълбочените теоретични знания и натрупания практически опит на докторантката в областта на Фармакологията са отлична предпоставка за бъдещото ѝ успешно развитие като учен. Всичко това ми дава основание убедено да препоръчам на членовете на уважаемото Научно жури да присъди на **МАЯ ПЕТРОВА РАДЕВА-ИЛИЕВА** образователната и научна степен „доктор”.

гр. Варна
07 април 2022 г.

Член на Научното жури:.....


(Доц. маг. фарм. Евгени Евгениев Григоров, д.м.)

Чрез подписа си тук декларирам и че не съм свързано лице с докторанта, както и че нямам частен интерес, който може да повлияе върху безпристрастното и обективно изпълнение на даването на становище в настоящата процедура по придобиване на ОНС „Доктор”.