

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд за присъждане на ОНС “ДОКТОР” на тема:

„ИЗОЛИРАНЕ 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“

Област на висше образование: **7. Здравеопазване и спорт**

Професионално направление: **7.3. Фармация**

Докторска програма: **Фармакология (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия)**

Автор: ас. маг.-фарм. **Мая Петрова Радева-Илиева – редовен докторант**

Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“,

факултет „Фармация“, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна

Научен ръководител: **Доц. маг.-фарм. Калоян Добринов Георгиев, дфн**

Рецензент: **доц. Румяна Любомирова Симеонова, дф**, Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология“, Фармацевтичен факултет, Медицински университет София,

Рецензията е изготвена въз основа на заповед № Р-109-92/ 24.02.2022 г. на Ректора на МУ-Варна.

Всички документи, изискуеми от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицинския университет – Варна, ми бяха предоставени на електронен и книжен носител.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси и общи научни трудове с кандидатката Мая Петрова Радева-Илиева

Биографични данни и кариерно развитие

През 2015 година Мая Радева-Илиева се дипломира като магистър-фармацевт с пълно отличие и награда „Златен Гален“ от факултет „Фармация“, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна. Още като студент, през 2014 година, тя получава награда от Български Фармацевтичен съюз. След завършването си работи като стоковед и зам.-ръководител на аптека в гр. Варна, а от 2016 г. е избрана за асистент в катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, на ФФ, МУ-Варна, където работи и до днес.

Владее писмено и говоримо английски език.

Участва в два научни проекта, финансирани от МУ-Варна и в три научни форума, свързани с дисертационния труд.

Специализант е по „Фармакология и фармакотерапия“ по линия на СДО.

Член е на БФС.

ОЦЕНКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Актуалност на проблема

Настоящият труд засяга актуални в медицината и клиничната практика проблеми, свързани с евентуални рискове от клинично значими лекарствени взаимодействия. Потенциалните рискове при комбинирането на фитопродукти и екстракти от растителни източници с конвенционални лечебни средства са проблем с нарастващо значение. Възможни са неблагоприятни и малко познати взаимодействия, които могат да настъпят при ежедневната употреба на някои растителни извлекци и запарки, особено при пациенти в напреднала възраст, при които рискът от нежелани ефекти и взаимодействия е по-голям във връзка с физиологичните промени, съпътстващите заболявания и неизбежната полипрагмазия. Клиничната значимост на тези взаимодействия е силно подценена, още повече, че при снемане на лекарствена анамнеза пациентите често не споменават за хроничната употреба на лекарствени растения или чайове, които приемат в ежедневието си, тъй като ги приемат за безопасни.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 139 страници, от които 112 страници дисертационен текст и 27 страници библиография от 392 литературни източника, от които 7 на кирилица и 385 на латиница.

Структурата на дисертационния труд включва: Въведение – 3 стр., Литературен обзор - 38 стр.; Цел и задачи - 2 стр.; Материали и методи - 17 стр.; Резултати - 17 стр.; Обсъждане - 22 стр.; Изводи – 2 стр.; Приноси – 1 стр.

Литературният обзор е изчерпателен и целенасочен, с дълбоко познаване на фитохимичния състав на зеления чай, неговите фармакологични и потенциално токсични ефекти. От обстойния литературен преглед върху механизмите на лекарствените взаимодействия и методите за тяхното предсказване и изучаване, начина на изложение, компетентния и критичен анализ на литературните данни, личи ерудицията и комплексното мислене на ас. Илиева. Много ясно и точно са обособени и обобщени основните аспекти на ФД/ФК взаимодействия лекарство-лекарство, лекарство-фитопродукт. Задълбочено и аналитично са разгледани и съответните литературни данни за взаимодействията на екстракти от зелен чай и силденафил, обекти на дисертационния труд, което улеснява читателя да премине към произтичащата цел и задачи.

Целта на дисертационния труд максимално точно отразява намеренията на автора: „Да се оцени влиянието на метилксантинова фракция, катехинова фракция и цялостен екстракт от японски зелен чай Банча върху фармакокинетиката на sildenafil“ За изпълнение на така детайлно формулираната цел са прецезирани четири основни задачи:

1. Получаване на растителни извлекци от японски зелен чай Банча, качествен и количествен анализ на получените екстракти.
2. Качествено и количествено определяне на sildenafil в състава на плазмени проби от експериментални животни.

3. Проучвания при опитни животни за оценка на влиянието на получените екстракти върху фармакокинетиката на sildenafil.
4. Разработване на физиологично-базиран фармакокинетичен (ФБФК) модел за прогнозиране на потенциални взаимодействия между sildenafil и метилксантинова фракция, катехинова фракция или цялостен екстракт от зелен чай при хора.

Считам, че поставената цел и задачи са ясно формулирани и дават възможност за комплексно извършване на проучването и екстракция на логични заключения и изводи.

Материали и методи: Използваните методи са адекватни за оценка на планираното проучване и добре описани. Според мен прекалено подробно, дори, са описани хроматографските условия, методите за пробоподготовка и пробовземане, приготвянето на работните разтвори и т.н. Във връзка с представения дисертационен труд са разработени и валидирани надеждни HPLC-UV методи за анализ на БАВ, съдържащи се в различните екстракти от изследвания зелен чай. Като се има предвид, че «ДОКТОР» е Образователна и Научна степен, от приложените в проучването методи става ясно, че докторантката е овладяла изключително голям набор от аналитични, фармакологични, *in vitro*, *in vivo* и *in silico* методи. Лекотата, увереността и подробностите, с които са описани методите, показват изключително добрата теоретична подготовка и богатия литературен анализ, с които е подходила кандидатката при разработването на дисертацията.

Резултати и обсъждане. Получените резултати са описани стегнато, ясно и представени в 14 таблици и 27 фигури. Адмиравам готовността и търпението на ас. Илиева да работи с експериментални животни, което изисква голяма отдаденост. Приятно впечатление прави, че всички хроматографски методи за анализ са валидирани и умело интерпретирани. Умението и лекотата, с която докторанта анализира установените или изчислени фармакокинетични параметри, ми дава основание да считам, че тя е един вече изграден изследовател с аналитичен подход към получените резултати.

Обсъждането на получените резултати е направено с разбиране на материята, много аналитично с логично изведени изводи и приноси на дисертационния труд.

Съществената част от резултатите от проведените проучвания са оригинални, научните приноси имат както значителна теоритична, така и реална приложна стойност и направените изводи звучат убедително. Според мен най-съществените приноси са дефинирани ясно и имат реален импакт и приоритетна теоритична и приложна стойност

Изводи и научни приноси

Изводите и приносите са много добре формулирани въз основа на изчислените и добре анализирани фармакокинетични параметри и други цифрови данни. Изводите, до които стига докторанта са логична консеквенция от компетентния анализ на данните. Най-съществените изводи и приноси на дисертационния труд са:

1. Изолиране, качествено и количествено определяне на метилксантинова фракция (МФ), катехинова фракция (КФ) и цялостен екстракт (ТЕ) от японски зелен чай Банча
2. Изолираният ТЕ от зелен чай Банча съдържа по-малко количество епигалокатехин-3-галат (ЕГКГ) и кофеин, в сравнение с други видове зелен чай.
3. Чрез приложените методи за екстракция на КФ и МФ, се постига по-високо процентно съдържание на катехини и метилксантини в получените фракции, в сравнение с ТЕ от зелен чай Банча.
4. Въведен и апробиран е течнохроматографски метод за анализ с висока аналитична надеждност и чувствителност за качествено и количествено определяне на sildenafil в биологични проби
5. Екстрактът от зелен чай Банча оказва съществено влияние върху ФК на sildenafil при плъхове, въпреки по-ниското съдържание на катехини и кофеин, в сравнение с други видове зелен чай.
6. В зависимост от продължителността на приложение на МФ, изолирана от зелен чай Банча се наблюдават различни промени във фармакокинетичните параметри на sildenafil при плъхове – при еднократно приложение е установено понижаване на плазмените концентрации на лекарството, а при многократно приложение се отчита увеличаване на плазмените нива.
7. Подобно повишаване на плазмените концентрации на sildenafil, се наблюдава и при многократното приложение на ТЕ или КФ от зелен чай Банча.
8. Разработени са физиологично-базирани фармакокинетични модели (ФБФК), при които се установява, че при прием на sildenafil едновременно с екстракт от зелен чай, ЕГКГ или кофеин, съществува потенциален риск от фармакокинетично взаимодействие при хора.

Приносите са разделени на **Оригинални, Научно-приложни** и приноси с **потвърдителен характер**.

ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР:

- ❖ За първи път в България са изолирани и анализирани ТЕ, КФ и МФ от японски зелен чай Банча.
- ❖ За първи път е проведено фармакокинетично проучване и е доказано влиянието на еднократното и 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 първи 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 протеинната преципитация в подготовката на плазмени проби от експериментални животни, третирани със sildenafil.

Публикации свързани с дисертационния труд

По дисертационния труд има представени 3 публикации, 2 от които са с импакт фактор по Thomson Reuters. Забелязано е и едно цитиране на една от статиите.

Типографското оформление на дисертационния труд и автореферата са отлично изпълнени. Представеният автореферат отразява напълно съдържанието на дисертационния труд, въпреки, че в книжното тяло на автореферата липсват стр. 38-40, което разбира се не е по вина на докторанта. В електронния вариант на автореферата тези страници съществуват, което е вероятно грешка при отпечатването.

Критични бележки и препоръки

Добре би било при първата поява на съкращение в текста, то да бъде обяснено. Според мен, в един научен труд, не е необходимо да има снимков материал от процеса на работа. Вероятно това е желанието на всеки докторант да докаже усилията си при разработване на дисертационния труд, което разбира се не намалява стойността на извършената работа. Да се има предвид термина **фитопродукти**, а не фитопрепарати!

Въпроси

1. Имате ли сертификат за произход и идентичност на закупения от Вас зелен чай от билковата аптека?

Заклучение

Комплексаната ми оценка за представения дисертационен труд на тема „ИЗОЛИРАНЕ 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“ е **положителна**.

Трудът е оформен с подчертана интелигентност, професионализъм и видимо удовлетворение от успешната кариерна дейност на докторанта. Представеният дисертационен труд и приложени публикации удовлетворяват изискванията на ЗРАСРБ в

област на научно образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. „Фармация“, научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ за ОНС „Доктор“

Въз основа на подробно изложените до тук положителни страни на дисертационния труд, убедено препоръчвам на уважаемите членове на „Научното жури“ да гласуват **положително** за присъждане на ОНС “ДОКТОР“ по научната специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия) “ на маг.-фарм. **Мая Петрова Радева-Илиева**

Рецензент



Доц. Румяна Любомирова Симеонова, дф

11. 04. 2022 година

София