

Рецензия

на дисертация на тема "Фармакокинетика на доксициклин и популационно моделиране при бозайници", представена от докторант Росица Живкова Милева от Катедрата по Фармакология, Физиология на животните и Физиологична химия на ВМФ при Тракийски университет

Научен ръководител: проф. Анелия Миланова Кондева

Рецензент: Проф. Любомир Димитров Лашев

Кандидатката Росица Живкова Милева е завършила ветеринарна медицина във ВМФ на Тракийски университет Стара Загора през 2011 г. След завършването си е работила в като ветеринарен лекар във ветеринарна амбулатория за дребни животни в гр. Стара Загора. През 2017 г. след спечелен конкурс е назначена за асистент в Катедрата по фармакология, физиология на животните и физиологична химия във ВМФ при Тракийски университет, където работи и сега. През този период освен преподавателската и научната работа, чийто резултати представя на настоящата защита, г-жа Милева е завършила курс по "Статистически софтуер за обработка на данни - основни методи", Курс по "Медицински английски език", Курс по защита и хуманно отношение към опитни животни, използвани на научни и образователни цели", Обучение по работа с течно-хроматографска система с мас спектрофотометър, поредица от Webinar-и, Workshop "Population Pharmacokinetic Modeling", Специализация по "Популационно моделиране и клетъчно култивиране" в университета в Утрехт, Нидерландия. Участва в разработването на ред научни проекти, като ръководи един от тях. Съавтор е на ръководство по фармакология, Участва с научни доклади в международна и републиканска конференции. Публикувала е в съавторство и самостоятелно общо пет научни доклада.

По отношение дисертацията:

Бактериалните заболявания на животните продължават да бъдат основен проблем на животновъдството и ветеринарната медицина. Световен проблем е селекцията и разпространението на резистентност на патогенни микроорганизми. Надеждата, че човечеството ще се освободи от тях, не само че не се осъществява, но и проблемите предизвикани от тях се задълбочават. В последните десетилетия търсенето, откриването и разработването на нови субстанции с антибактериална активност видимо губи от ефективността си. Това налага използването на вече познатите субстанции. Предвид това, че често към тях вече има регистрирана бактериална резистентност се налага по-внимателна и прецизна употреба при дозова промяна, целяща ограничаване изграждането и разпространението на този феномен и често пъти различна от обичайната.

Изключително важен момент в тази дейност е подбирането на активен спрямо конкретния причинител антибактериален агент в точно подобрена адекватна доза, начин и интервали на приложение, както и недопускане на остатъчни вещества в продуктите от третирани животни. Тази максима не е нова, но тя има своята и друга значимост, и е с много по-голямо значение в сравнение с миналото, когато се разполагаше с възможност за избор на нови и високо ефективни антибиотични субстанции.

В смисъла на тези разсъждения и решения за практикуване основна роля има и ще има прецизното изучаване и стриктно прилагане на познанията в поведението на използваните вещества. Ето защо, разработки по темата на представения проект имат своята значимост в настоящето и бъдещето и тя е основателно поставена за разработване. Нещо повече. Използваните математически постановки заедно с методите за количествено определение са новост не само за нашата общност, но и въобще. Освен това те представляват и закономерно развитие на една традиционна посока на изследвания в Катедрата. За мое удовлетворение те са и отражение на

значителното повишаване на нивото на теоритичното познание и техническите възможности. Трябва да отбележа и това, че представителите на групата тетрациклини (използвани още през 60-те години) не са загубили своята актуалност и това особено се отнася до доксициклин, обект на работата.

Представеният ми проект за дисертация е написан на 145 стандартни страници и съдържа приетите като стандартни съставни части на една докторска дисертация. Без да изброявам обема на отделните раздели приемам, че техният обем и съдържание отговарят на разбиранията относно структурата на дисертация в нашата област на професионална изява. Фомулировката на мотивацията за темата в увода е логична и адекватна на достиженията и възможността за тяхното разширение.

Литературният обзор е ориентиран предимно върху доксициклин и неговата фармакокинетика, въпреки богатата информация за останалите (предшественици) от групата. Тази информация показва, че той подлежи на съвременни оригинални проучвания. До голяма степен приемам и начина на представяне на съвременните методи на фармакокинетика, които дават по-прецизна и практически използваема информация. Литературния обзор изпълнява принципното си предназначение да бъде отправна точка на предстоящата работа по дисертацията. При прегледа на използваната научна литература за доксициклина и конкретно на работи в Катедрата по фармакология сигнала до мнение, че би могъл да бъде направен опит за извличане на допълнителна полезна информация за кинетиката на антибиотика при бозайници. Все пак литературният обзор представя принципно и обективно познанията за доксициклин в настояще време, техническите възможности относно неговото химическо определяне в продукти от животински произход. Високо оценявам представеният материал относно възможностите на популационния анализ за анализиране поведението на лекарствени вещества в организма.

Основните приноси са следните: Описана е фармакокинетиката на доксициклин след вътрешно въвеждане на агнета и овце. Установено е сравнително бавно резорбиране и сравнително бърза елиминация при този начин на въвеждане. Налице са и възрастови различия. Проследено е излъчването на антибиотика с млякото на лактиращи овце. Измерени са високи млечни концентрации. Принос с интересен теоритичен характер, както и с важно практическо значение.

Подобна схема на фармакокинетични изследвания е направена при зайци, третирани вътрешно с доксициклин под формата на капсули. Поради това, че са сравнявани възрастни зайци и отбити подрастващи, с достатъчна развита храносмилателна система, скорост на елиминация и др., не са установени значими възрастови разлики.

Важен момент е създаването на популационни фармакокинетични модели, характеризиращи поведението на антибиотика при двата вида. На базата на данните е разкрито влиянието на възрастта, и свързаните с нея различия в телесната маса, развитието на храносмилателния канал при преживните, чернодробната функция върху поведението в организма на изследвания антибиотик.

Създаденият модел при зайци също дава информация относно корелация между биохимични показатели като ниво на албумин, ALT и основни фармакокинетични параметри на доксициклин като обем на разпределение и телесен клирънс.

В процеса на работа е разработен и валидиран HPLC метод с PDA детекция за определяне на доксициклин в плазма на овце, зайци и свине и мляко на овце. Методът представлява сериозна възможност за бъдещи фармакокинетични изследвания както на доксициклин така и на другите тетрациклини.

Резултатите акуратно представят кинетиката на доксициклин при овце, агнета и зайци, с логични обяснения на намерените вариации и възможностите за тяхното

математизиране, и представяне на възможност за приложението му в прецизни дози и схеми на третиране.

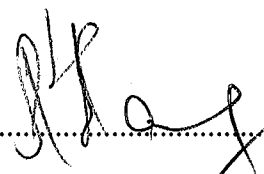
Представеният ми проект представлява успешен опит да бъдат описани по нов начин значими елементи от фармакокинетиката на доксициклин при домашни животни. Докторантът умело борави с литературните данни и собствените резултати за постигането на верни заключения, резултат от работата.

По обем и съдържание представеният труд отговаря на Националните изисквания към научната и преподавателска дейност на кандидатите за придобиване на научна степен и за заемане на академичните длъжности "гл. асистент", "доцент" и "професор" по научни области и професионални направления. Съдържанието на автореферата съответства на дисертацията.

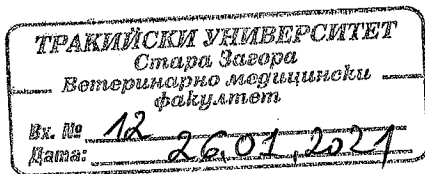
Поради изброените по-горе факти предлагам на уважаемото научно жури да присъди научната степен "доктор" за защитата на дисертационния проект, който смятам за висококачествен научен продукт.

20.01.2021 г.

Рецензент:.....



/Проф. Л. Лашев/



Review

of dissertation paper on: Pharmacokinetics of doxycycline and population modelling in mammals, presented by PhD student Rositsa Zhivkova Mileva from the Department of Pharmacology, Animal Physiology and Physiological Chemistry at the Faculty of Veterinary Medicine at Trakia University

Scientific supervisor: prof. Aneliya Milanova Kondeva

Reviewer: prof. Lyubomir Dimitrov Lashev

The candidate Rositsa Zhivkova Mileva graduated Veterinary medicine at the Faculty of Veterinary Medicine at Trakia University in Stara Zagora in 2011. After her graduation she worked as a vet in a veterinary small animal clinic in Stara Zagora. In 2017 after a successful contest she was appointed as an assistant professor at the Department of Pharmacology, Animal Physiology and Physiological Chemistry at the Faculty of Veterinary Medicine at Trakia University, where she is currently working. During that period in addition to teaching and scientific work, the results of which she presents at this defense, Ms. Mileva completed a course in Statistical software for data processing – basic methods", a course in Medical English, a course in Animal welfare of experimental animals used for scientific and educational purposes, training for work with a liquid chromatographic system with a mass spectrophotometer, a series of Webinars, Workshop "Population Pharmacokinetic Modeling", Specialization in "Population modelling and cell cultivation" at the Utrecht University, Netherlands. She participates in the development of a number of scientific projects, being the leader of one of them. She is the co-author of a Handbook in Pharmacology, participates with scientific reports in an international and national conferences. She has co-authored and independently published a total of five scientific papers.

Regarding the dissertation paper:

Bacterial diseases of animals continue to be a major problem in animal husbandry and veterinary medicine. A global problem is the selection and spread of resistance of pathogenic microorganisms. The hope that humanity will get rid of them is not only not achieved, but the problems caused by them are deepening. In recent decades, the search for, discovery and development of new substances with antibacterial activity has visibly lost its effectiveness. This requires the use of already known substances. Given that often there is already registered bacterial resistance to them, it is necessary to use them more carefully and precisely with a dose change, aimed at limiting the formation and spread of this phenomenon and often different from the usual one.

An extremely important point in this activity is the selection of an active against the specific causative agent antibacterial agent in a precisely selected adequate dose, method and intervals of application, as well as avoiding residues in the products from the treated animals. This is not a new rule, but it has its another significance of its, and is much more important than it was in the past, when there was a choice of new and highly effective antibiotic substances.

In the sense of these considerations and decisions for the practice, the precise study and strict application of knowledge about the behaviour of the substances used has and will have a major role to play. Therefore, studies on the topic of the presented project have their significance in the present and the future and it is justifiably set for investigation. Something more. The mathematical formulations used together with the methods of quantification are a novelty not only for our community, but in general. In addition, they represent a natural development of a traditional direction of research at the Department. To my satisfaction, they are also a reflection of the significant increase in the level of theoretical knowledge and technical capabilities. I should also note that the representatives of the group of tetracyclines

(used as early as the 1960s) have not lost their relevance, and this is especially true of doxycycline, the subject of the paper.

The project of a dissertation paper presented to me is written on 145 standard pages and contains components of a PhD dissertation paper accepted as standard. Without listing the volume of the individual sections, I accept that their volume and content correspond to the understandings about the structure of a dissertation paper in our field of professional performance. The formulation of the motivation for the topic in the introduction is logical and adequate to the achievements and the possibility for their expansion.

Literature review is mainly focused on doxycycline and its pharmacokinetics, despite the rich information about the other (predecessors) of the group. This information shows that it is subject to modern original research. To a large extent I also accept the way of presenting the modern methods of pharmacokinetics, which give more precise and practically usable information. The literary review fulfills its principal purpose to be the starting point of the forthcoming work on the dissertation. In reviewing the used scientific literature on doxycycline, and specifically of works at the Department of Pharmacology, I am of the opinion that an attempt could be made to extract additional useful information on the kinetics of the antibiotic in mammals. Yet, the literature review presents in principle and objectively the current knowledge about doxycycline, the technical possibilities regarding its chemical determination in products of animal origin. I highly appreciate the presented material on the possibilities of population analysis to analyse the behaviour of drugs in the body.

The main contributions are as follows: The pharmacokinetics of doxycycline after internal administration to lambs and sheep has been described. Relatively slow resorption and relatively rapid elimination have been found with this route of administration. There are also age differences. The emission of the antibiotic with the milk of lactating sheep was monitored. High milk concentrations have been measured – a contribution of interesting

theoretical nature, as well as of important practical significance. A similar scheme of pharmacokinetic studies was made in rabbits treated internally with doxycycline in capsule form. Due to the fact that adult rabbits and weaned adolescents with a sufficiently developed digestive system, elimination rate, etc. were compared, no significant age differences were found.

An important point is the creation of population pharmacokinetic models characterizing the behaviour of the antibiotic in both species. Based on the data, the effect of age and related differences in body weight, the development of the digestive tract in ruminants, liver function on the behaviour in the body of the studied antibiotic was revealed.

The created rabbit model also provides information on the correlation among biochemical parameters such as albumin level, ALT and some key pharmacokinetic parameters of doxycycline such as volume of distribution and body clearance.

In the course of work, an HPLC method with PDA detection for determining doxycycline in plasma of sheep, rabbits and swine and sheep's milk was developed and validated. The method represents a major opportunity for future pharmacokinetic studies of both doxycycline and other tetracyclines.

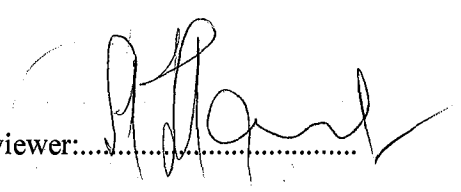
The results accurately present the kinetics of doxycycline in sheep, lambs and rabbits, with logical explanations of the variations found and the possibilities for their mathematization, and present a possibility for its application in precise doses and treatment modes.

The project presented to me is a successful attempt to describe in a new way some significant elements of the pharmacokinetics of doxycycline in domestic animals. The PhD student handles skillfully the literature data and her own results to arrive at correct conclusions resulting from the work.

In terms of volume and content, the presented work complies with the National requirements for the scientific and teaching work of the candidates for acquiring a scientific degree and for holding the academic positions "Chief Assistant professor", "Associate professor" and "Professor" in scientific fields and professional areas. The content of the self=abstract corresponds to the dissertation paper.

Due to the facts listed above, I propose to the esteemed scientific jury to award the PhD scientific degree for the defense of the dissertation project, which I consider a high quality scientific product.

20 Jan 2021

Reviewer:.....

/prof. L. Lashev/