

## СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Румен Павлов Николов, дм  
Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет,  
Медицински Университет – София

Относно: Дисертационен труд, насочен за публична защита за присъждане на образователната и научна степен ”Доктор” по научна специалност “Фармакология”, област на висшето образование 6.0. Аграрни науки и ветеринарна медицина, професионално направление 6.4. Ветеринарна медицина на ас. д-р Росица Живкова Милева на тема „Фармакокинетика на доксициклин и популационно моделиране при бозайници“ с научен ръководител проф. д-р Анелия Миланова Кондева, д-рмн.

Д-р Росица Живкова Милева придобива степен магистър по ветеринарна медицина в Тракийски университет – Стара Загора през 2013 г. Работи като ветеринарен лекар през периода 2013 – 2017 г. От 2017 г. е асистент в секция „Фармакология“ при Катедра по фармакология, физиология на животните и физиологична химия към ВМФ на Тракийски университет – Стара Загора. Докторантът владее писмено и говоримо английски език. Притежава добри умения за работа с компютър, като владее основните офис техники и статистически програми.

Темата на дисертационния труд е посветена на актуален проблем, свързан с проучване на фармакокинетиката на най-често използвания при хора и животни антибиотик от групата на тетрациклините - доксициклин и популационно моделиране на доксициклин при бозайници. Рационалното предписване на антибиотици във ветеринарната медицина изисква клинично обосновано и отговорно използване на антибиотиките, правилно дозиране, оптимален режим на дозиране и ограничаване на груповото лечение до ситуации, когато индивидуално лечение е невъзможно. Доброто познаване на фармакодинамиката и фармакокинетиката на антибактериалните лекарства е предпоставка за рационално провеждане на противомикробна химиотерапия в хуманната и ветеринарната медицина.

Дисертационният труд е написан на 145 страници, правилно структуриран и добре онагледен с 15 фигури и 26 таблици.

Литературният обзор е представен компетентно, като включва 6 отделни раздела. От написаният литературен обзор се вижда, че докторантът познава добре представения в дисертацията проблем, свързан с фармакокинетиката на доксициклин, фармакодинамично-фармакокинетично моделиране на доксициклин за оптимизиране на терапията с доксициклин и популационна фармакокинетика на доксициклин.

Направена е значителна литературна справка, като са цитирани 202 литературни източника (от които 1 на кирилица). Направената биографична справка показва, че докторантът е запознат задълбочено с проблемите, свързани с дисертационния труд, включително и най-новите проучвания в популационните методи за фармакокинетичен анализ за оптимизиране на антибактериалната терапия при животни.

Целта на дисертационния труд е точно и ясно формулирана – да се проучи фармакокинетиката на доксициклин при видовете бозайници, за които има ограничена информация (като дребни преживни и зайци) чрез методите на фармакокинетичния популационен анализ. За изпълнението на тази цел са определени 5 основни задачи, които напълно съответстват на поставената цел.

Експериментите в настоящето проучване са проведени върху дребни преживни животни (овце), зайци и свине съгласно изискванията на Българското законодателство, Наредба №20/ 01.11.2012 г. за минималните изисквания за защита и хуманно отношение към опитните животни и изискванията към обектите за използването, отглеждането и/или доставката им. Експерименталните групи животни са правилно формирани, съобразно задачите на дисертационния труд. Методичният подход е съвременен и достатъчен за изпълнение на поставените цел и задачи. В проучването са използвани адекватни експериментални методи: HPLC метод за анализ на доксициклин в биологични проби (плазма и мляко), биохимични кръвни изследвания (общ белтък, албумин, ASAT, ALAT и LDH), фармакокинетичен анализ, популационен фармакокинетичен анализ и статистически методи.

Получените собствени данни са статистически обработени, анализирани и прегледно онагледени. Установено е, че фармакокинетиката на доксициклин при дребни преживни (овце) и зайци показва сходни характеристики с тенденция за по-бързо елиминиране при зайци. Разработеният в дисертационния труд HPLC метод с photodiode array детекция може да бъде използван във фармакокинетични проучвания и бъдещо коригиране на дозовите режими на антибиотици вкл. на доксициклин.

Обсъждането показва способността на д-р Ралица Милева да анализира получените резултати. В хода на обсъждането докторантът е направил прецизен анализ на резултатите от проучването, като сравнява своите експериментални резултати с получени от други автори данни. Направените 6 основни извода (4-ия с 2 подточки) са конкретни и отговарят в пълна степен на получените експериментални резултати. Посочени са 5 оригинални приноси с фундаментален характер и 2 оригинални приноси с приложен характер.

Във връзка с дисертационния си труд ас. Ралица Милева е приложила списък с 5 публикации, като 1 от статиите е отпечатана в списание с IF (Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics). Във всички представени публикации д-р Милева е първи автор. Представените публикации отразяват най-важните резултати на дисертационния труд. Резултати от дисертационния труд на ас. Ралица Милева са докладвани на 2 научни форума. Докторантът е ръководител на един научен проект, свързан с темата на дисертационния труд.

Считам, че дисертационният труд е лично дело на докторанта. Получените резултати и формулираните приноси са лична заслуга.

Авторефератът на дисертационния труд е изготвен съобразно изискванията на Правилника на Тракийски университет – Стара Загора за приложение на ЗРАСРБ. Приложеният автореферат съдържа 47 страници и отразява адекватно основното съдържание на дисертацията и получените резултати. В приложения автореферат е направено резюме на английски език.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

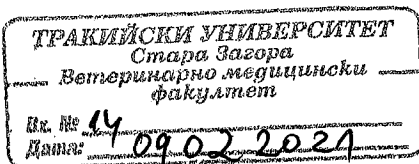
Дисертационният труд съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на Тракийски университет – Стара Загора. Дисертационният труд показва, че докторантът ас. д-р Росица Милева притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност фармакология, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „Доктор” на ас. д-р Росица Живкова Милева в докторска програма по „Фармакология” област на висшето образование 6.0. Аграрни науки и ветеринарна медицина, професионално направление 6.4. Ветеринарна медицина.

01.02. 2021 г.

Изготвил становището: ... *Р. Павлов*

Доц. д-р Румен Павлов Николов, дм



## OPINION

by Assoc. prof. Rumen Pavlov Nikolov, MD  
Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty,  
Medical University - Sofia

Concerning: Dissertation paper for public defense for awarding PhD educational and scientific degree in the scientific specialty "Pharmacology", field of higher education 6.0. Agrarian sciences and veterinary medicine, professional area 6.4. Veterinary medicine by Assist. prof. Rositsa Zhivkova Mileva, DVM on "Pharmacokinetics of doxycycline and population modelling in mammals" with supervisor prof. Aneliya Milanova Kondeva, DVM, DSc.

Dr. Rositsa Zhivkova Mileva obtained a Master's degree in veterinary medicine at Trakia University - Stara Zagora in 2013. She worked as a veterinary surgeon in the period 2013 - 2017. Since 2017 she has been an assistant professor in section "Pharmacology" at the Department of Pharmacology, Animal Physiology and Physiological Chemistry at the Faculty of Veterinary Medicine at Trakia University - Stara Zagora. The PhD student is fluent in written and spoken English. She has good computer skills, with good command of the basic office techniques and statistical software.

The topic of the dissertation paper is dedicated to a current problem related to the study of the pharmacokinetics of the most commonly used antibiotic in humans and animals from the group of tetracyclines - doxycycline and population modelling of doxycycline in mammals. Rational prescribing of antibiotics in veterinary medicine requires clinically justified and responsible use of antibiotics, proper dosing, optimal dosing mode and limiting group treatment to situations where individual treatment is not possible. Good knowledge of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs is a prerequisite for rational antimicrobial chemotherapy in human and veterinary medicine.

The dissertation paper is written on 145 pages, properly structured and well illustrate with 15 figures and 26 tables.

The literature review is presented competently, including 6 separate sections. The literature review shows that the PhD student is well acquainted with the problem presented in the dissertation paper related to the pharmacokinetics of doxycycline, pharmacodynamic-pharmacokinetic modelling of doxycycline to optimize doxycycline therapy and population pharmacokinetics of doxycycline. A significant reference has been made, citing 202 literature sources (of which 1 in Cyrillic). The biographical reference shows that the PhD student is thoroughly acquainted with the issues related to the dissertation paper, including the latest

studies in population methods for pharmacokinetic analysis to optimize antibacterial therapy in animals.

The objective of the dissertation paper is precisely and clearly formulated - to study the pharmacokinetics of doxycycline in mammalian species for which there is limited information (such as small ruminants and rabbits) through the methods of pharmacokinetic population analysis. To achieve that objective, 5 main tasks have been identified, which fully comply with the objective set.

The experiments in the present study were performed on small ruminants (sheep), rabbits and swine according to the requirements of the Bulgarian legislation, Ordinance No. 20/01 Nov 2012 on the minimum requirements for protection and welfare of experimental animals and the requirements for the sites for use, raising and/or delivery. The experimental groups of animals are properly formed according to the tasks of the dissertation paper. The methodological approach is modern and sufficient to fulfil the objective and tasks set. Adequate experimental methods have been used in the study: HPLC method for analysis of doxycycline in biological samples (plasma and milk), biochemical blood tests (total protein, albumin, ASAT, ALAT and LDH), pharmacokinetic analysis, population pharmacokinetic analysis and statistical methods.

The obtained own data are statistically processed, analysed and clearly illustrated. The pharmacokinetics of doxycycline in small ruminants (sheep) and rabbits were found to show similar characteristics with a tendency to be eliminated more rapidly in rabbits. The HPLC method developed in the dissertation paper with photodiode array detection can be used in pharmacokinetic studies and future adjustment of antibiotic dose modes, incl. of doxycycline.

The discussion shows the ability of Dr. Ralitsa Mileva to analyse the results obtained. In the course of the discussion, the PhD student has made a precise analysis of the results of the study, comparing her experimental results with data obtained from other authors. The 6 main conclusions made (the 4<sup>th</sup> one with 2 sub-items) are specific and fully comply with the obtained experimental results. A total of 5 original contributions of fundamental nature and 2 original contributions of an applied nature have been indicated.

Assist.prof. Ralitsa Mileva has enclosed a list of 5 publications, 1 of the articles published in a journal with IF (Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics) in relation to dissertation paper. In all presented publications Dr. Mileva is the first author. The presented publications reflect the most important results of the dissertation paper. Results from the dissertation paper of Assist.prof. Ralitsa Mileva have been reported at 2 scientific forums. The PhD student is the leader of a research project related to the topic of the dissertation paper.

I do believe that the dissertation paper is a personal work of the PhD student. The results obtained and the formulated contributions are a personal merit.

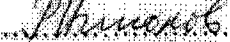
The self-abstract of the dissertation paper has been prepared in compliance with the requirements of the Rules of Trakia University - Stara Zagora for application of the Law on development of academic staff in the Republic of Bulgaria. The enclosed self-abstract contains 47 pages and adequately reflects the main content of the dissertation paper and the results obtained. A summary in English is given in the enclosed self-abstract.

## CONCLUSION

The dissertation paper contains scientific and scientific-applied results, which are an original contribution to science and comply with all requirements of the Law on development of academic staff in the Republic of Bulgaria, the Rules for implementation of the Law on development of academic staff in the Republic of Bulgaria and the Rules of Trakia University - Stara Zagora. The dissertation paper shows that the PhD student Assist. prof. Rositsa Mileva, DVM has in-depth theoretical knowledge and professional skills in the scientific specialty of pharmacology, demonstrating qualities and skills for independent research.

Based on the above, I confidently give my positive assessment of the research presented by the above reviewed dissertation paper, self-abstract, results and contributions, and I hereby propose to the esteemed scientific jury to award the PhD educational and scientific degree to Assist. prof. Rositsa Zhivkova Mileva, DVM in PhD programme in "Pharmacology" in field of higher education 6.0. Agrarian sciences and veterinary medicine, professional area 6.4. Veterinary medicine.

01 Feb 2021

Opinion prepared by: 

Assoc. prof. Rumen Pavlov Nikolov, MD, PhD