

| | |
|---------------------------------|------------|
| ТРАКИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ | |
| Стара Загора | |
| Ветеринарно медицински факултет | |
| Вх. № | 433 |
| Дата: | 20 04 2016 |

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Красимира Симеонова Якимова, дм, дмн,
Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет,
Медицински университет – София.

ОТНОСНО: Дисертационен труд на д-р Ивелина Павлова Христова, редовен докторант по научната специалност “Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)” в Катедра по фармакология, физиология на животните и физиологична химия при Ветеринарномедицински факултет, Тракийски университет – гр. Стара Загора, на тема „*Взаимодействие между антибиотици и пробиотици и влиянието им върху антимикробни пептиди в храносмилателния канал на птици*”, с научен ръководител проф. д-рмн Анелия Миланова Кондева, за присъждане на образователната и научна степен „Доктор”, по научна специалност “Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)”; област на висшето образование 6. Аграрни науки и ветеринарна медицина; професионално направление 6.4. Ветеринарна медицина.

Докторантката е представила всички необходими документи, съгласно Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България за придобиване на ОНС „доктор” и в съответствие с Правилника за развитието на академичния състав на Тракийски университет – гр. Ст. Загора.

Д-р Ивелина Павлова е завършила ветеринарна медицина през 2005 година във Ветеринарномедицински факултет, Тракийски университет – гр. Стара Загора. След спечелен конкурс, тя е зачислена от м. март 2013 г. като редовен докторант в катедра „Фармакология, физиология на животните и физиологична химия” на ВМФ при ТрУ.

Представеният ми за рецензиране дисертационен труд на д-р Ивелина Павлова Христова по научната специалност “Фармакология” (вкл. фармакокинетика и химиотерапия), е правилно структуриран и съдържа 155 стр., включващи: (1) Увод – 3 стр.; (2) Литературен обзор – 41 стр.; (3) Цел и задачи – 1 стр.; (4) Материал и методи – 20 стр.; (5) Резултати – 21 стр.; (6) Обсъждане – 20 стр.; (7) Обобщение – 2 стр.; (8) Изводи и приноси – 4 стр.; (9) Библиография – 40 стр.; (10) Списък на публикации, доклади и проекти във връзка с дисертационния труд – 3 стр.

Дисертационната разработка е онагледена с 14 фигури и 19 таблици.

Темата на дисертацията е много актуална. Въпросите, свързани с приложението на антибактериални средства във ветеринарната медицина са от особено значение, на фона на развитата резистентност към много от тях. В основата на съвременната антибактериална терапия стои намаляването на риска от развитие на резистентност и повишаване ефективността на провежданото лечение. В съвременната фармакотерапия широко навлезе използването на пробиотици, както и прилагането на комбинирана терапия. От съществено значение е да бъдат изяснени лекарствените взаимодействия, които възникват при тази комбинирана терапия.

Обзорният раздел на дисертационния труд е конструиран в четири основни раздела и обхваща съвременното състояние на въпросите, свързани с флуорохинолоните (I раздел), като една от най-съвременните групи противомикробни химиотерапевтици и по-специално фармакокинетичните характеристики на енрофлоксацин при птици, както и фармакокинетично-фармакодинамично моделиране на флуорохинолони у птици. Вторият раздел на литературния обзор е свързан с тетрациклиновата група антибиотици и по-специално фармакокинетични характеристики и фармакокинетично-фармакодинамични индекси на доксициклин при птици. Третият раздел на обзора разглежда пробиотиците и приложението на пробиотици в птицевъдството, както и взаимодействията при комбинирано приложение на пробиотици и антимикробни химиотерапевтици. Четвъртият раздел на литературния обзор разглежда ролята на пептиден транспортен протеин 1 (PerT1) и чернодробен антимикробен пептид-2 (LEAP-2) във фармакокинетиката и фармакодинамиката на антибактериални лекарства.

От компетентно направения литературен обзор естествено произтичат целта и задачите на дисертационния труд.

За изпълнението на целта на дисертационната разработка са поставени пет основни задачи, които са добре формулирани и чието изпълнение води до реализиране на поставената цел.

От методична гледна точка прави впечатление използването на богат набор от методи и адекватното съчетаване, усвояване и работа със съвременни експериментални методи, даващи възможност за изпълнение на поставените задачи и реализиране на определената цел. Овладени и използвани от докторантката са трудоемки аналитични методи на изследване като HPLC метод за определяне на флуорохинолони и доксициклин в серум и тъкани, RT-PCR анализ, включително

количествен RT-PCR анализ за експресия на PerT1 и LEAP-2. Използвани са подходящи методи за анализ на резултатите и за статистическа обработка, които допринасят за обективизиране на получените резултати.

Резултатите са представени ясно и информативно, обособени в *четири главни раздели*, свързани съответно с фармакокинетиката на енрофлоксацин и ципрофлоксацин, фармакокинетиката на доксициклин при здрави пилета-бройлери (приложени самостоятелно или с пробиотици), *in vitro* взаимодействия между пробиотици и антибактериални средства, тъканна експресия на ниво иРНК на пептиден транспортен протеин 1 (PerT1) и чернодробен антимикробен пептид-2 (LEAP-2) при здрави пилета-бройлери.

Получените резултати са представени коректно в таблици и са илюстрирани с фигури, внасящи яснота и улесняващи разбирането на експерименталния материал.

Обсъждането на получените резултати е оформено съобразно собствените експериментални данни в три основни части и интерпретира експерименталния материал в светлината на известните литературни данни. Обсъждането завършва с кратко обобщение и заключение, което естествено насочва към направените изводи.

След обсъждането докторантката прави **9 извода** и посочва **7 приноса**, с научно-приложен характер (5) и с приложен характер (2).

След запознаване с резултатите от направените проучвания и тяхното обсъждане, преценявам, че с дисертационния си труд д-р Ивелина Павлова Христова прави следните по-важни научни приноси:

- Установено е, че комбинацията от пробиотици и енрофлоксацин води до повишаване на концентрацията на енрофлоксацин в черния дроб при пилета-бройлери, без да се засяга метаболизма му до ципрофлоксацин.
- Установено е, че едновременното въвеждане на пробиотици и доксициклин не променя статистически значимо фармакокинетиката на доксициклин при птици.
- Установено е наличие на *in vitro* взаимодействия между енрофлоксацин, доксициклин и пробиотичните клетки на използваните шамове, като различията преди и след инкубирането са достоверни при използването на доксициклин.
- Установена е повишена експресия на PerT1 иРНК при третиране с енрофлоксацин и особено при комбинираното прилагане на пробиотици с доксициклин.

- Установено е, че доксициклин, въведен самостоятелно или в комбинация с пробиотици повишава експресията на LEAP-2 иРНК.

- Установено е, че комбинираното третиране у птици с пробиотици и сифлоксацин или доксициклин, не води до значителни промени във фармакокинетичните параметри на антимикробните средства и на РК-Р - индексите за чувствителни патогенни микроорганизми, което не изисква промени в режима на дозиране.

Представеният автореферат отговаря напълно на съдържанието на дисертационния труд. Според съвременните нормативни документи, шифър на научна специалност не се посочва.

Дисертантката представя четири научни публикации по темата на дисертационния труд. Фрагменти от дисертационния труд са публикувани в авторитетното международно списание *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (IF=1.189) (две публикации). Д-р Ивелина Павлова е първи автор и на двете публикации, което показва личното ѝ участие в научните разработки. На една от публикациите (в *Bulgarian journal of veterinary medicine*) д-р Ивелина Павлова е самостоятелен автор. Една от публикациите, свързани с дисертацията, е цитирана в международно списание (*European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* – IF=1.563),

Във връзка с дисертационния труд д-р Ивелина Павлова е представила 5 научни съобщения на научни форуми у нас (2) и в чужбина (3). На всички научни съобщения д-р Ивелина Павлова е първи автор

Д-р Ивелина Павлова Христова е участвала в научен проект, свързан с дисертационната разработка (НП 02/2014 „*In vitro* взаимодействие на пробиотици с антибиотици и ефект върху експресията на протеини с антимикробна активност на ниво иРНК при пилета”), под ръководството на нейния научен ръководител.

Направена е значителна по обем литературна справка, обхващаща 299 литературни източници (1 - на кирилица и 298 - на латиница).

В заключение преценявам, че възложеният ми за рецензиране дисертационен труд на д-р Ивелина Павлова Христова, на тема *“Взаимодействие между антибиотици и пробиотици и влиянието им върху антимикробни пептиди в храносмилателния канал на птици”*, отговаря на нормативните изисквания и

критериите на ЗРАСРБ и Правилника за неговото прилагане, както и Правилника за развитието на академичния състав на Тракийски университет – гр. Ст. Загора, за присъждане на образователната и научна степен “Доктор”. Дисертационният труд на д-р Ивелина Павлова, предложен за присъждане на образователната и научна степен “Доктор”, представлява компетентен, на съвременно ниво научен труд. Извършени са голям брой трудоемки експерименти, като са усвоени и използвани съвременни методи на изследване. Получените резултати са интерпретирани обективно и компетентно. Голяма част от данните са публикувани в научни списания и представени на национални и международни научни форуми. Формулирани са оригинални научни и научно-приложни приноси.

Въз основа на направената рецензия, давам положителна оценка на дисертационната работа на д-р Ивелина Павлова Христова, редовен докторант в Катедра по фармакология, физиология на животните и физиологична химия при Ветеринарномедицински факултет, Тракийски университет – гр. Стара Загора, на тема *“Взаимодействие между антибиотици и пробиотици и влиянието им върху антимикробни пептиди в храносмилателния канал на птици”* и предлагам на уважаемото Научно жури да гласува положително за присъждането на научната и образователна степен „ДОКТОР”.

19. 04. 2016 г.

София

Рецензент:


(Проф. д-р Красимира С. Якимова, дм, дмн)