

До Председателя на научното жури  
определено със заповед № Р-109-92/24.02.2022 г.  
на Ректора на Медицински Университет-Варна

## РЕЦЕНЗИЯ

От проф. Магдалена Спасова Кондева-Бурдина, дф,  
Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“  
Фармацевтичен факултет при МУ-София

включена в състава на научното жури, съгласно заповед № Р-109-92/24.02.2022 г. на Ректора на МУ-Варна и избрана за рецензент на първото заседание на научното жури, състояло се на 09.03.2022 г.(протокол № 1).

### Относно:

Процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, по професионално направление 7.3. „Фармация“ и докторска програма „Фармакология /вкл. фармакокинетика и химиотерапия/“, с кандидат асистент маг. фарм. Мая Петрова Радева-Илиева.

Тема на дисертационния труд: **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.**

Научен ръководител: доц. маг. фарм. Калоян Добринов Георгиев, дфн

## **Кариерно развитие на дисертантката**

### 1. Образование и обучение

Януари 2020 – до сега – Докторант по научна специалност „Фармакология/вкл. фармакокинетика и химиотерапия“;  
Август 2016 – до сега – Специализант по специалност „Фармакология и фармакотерапия“;  
Септември 2010 – Ноември 2015 – придобива ОКС: „Магистър Фармацевт“, специалност „Фармация“ при МУ-Варна.

### 2. Професионална дейност

Януари 2016 – ДО СЕГА – асистент, МУ-Варна;  
Ноември 2016 – Март 2021 – магистър фармацевт, заместник-ръководител на аптека „МЕДУНИФАРМ“ ЕООД;  
Март 2015 – Януари 2016 – стоковед „ГАЛЕН 2000“ ЕООД;  
Август 2014 – Декември 2014 – технически сътрудник „МАНОЛОВА“ ЕООД.

### Отличия и награди

Награда „Златен Гален“ за завършване на обучението по специалност „Фармация“ с ПЪЛЕН ОТЛИЧЕН УСПЕХ.  
Ежегодна награда на Българския Фармацевтичен Съюз за студенти за ОКС „магистър“ в ПН „Фармация“, 2014.

## **Оценка актуалността на темата**

Зеленият чай е една от най-консумираните напитки в световен мащаб. Той се произвежда от листата на чаеното растение *Camellia sinensis* (L.) Kuntze. Зеленият чай е известен със своята антиоксидантна, противовъзпалителна и антимикробна активност, както и противотуморно действие. Чаените листа съдържат голямо разнообразие от биологично активни вещества (БАВ) като полифенолни съединения, полизахариди, алкалоиди, сапонини, свободни мастни киселини, витамини, минерали и други.

Смята се, че основно значение за описаните ефекти на зеления чай имат съдържащите се полифеноли и по-специално катехините. В най-голямо количество обикновено се съдържат следните четири катехина – (–)-епигалокатехин-3-галат (ЕГКГ), (–)-епигалокатехин (ЕГК), (–)-епикатехин-3-галат (ЕКГ) и (–)- епикатехин (ЕК). ЕГКГ е преобладаващият катехин в



чаените листа и обикновено представлява 50 до 70 % от съдържащите се катехини. В допълнение, ЕГКГ се посочва като най-активното съединение от групата на катехините, което е отговорно за повечето от биологичните им ефекти. Употребата на катехините като потенциални терапевтични средства при различни заболявания е ограничена, поради ниската им стабилност, както и ниската орална бионаличност, вследствие на което постигат много ниски плазмени концентрации.

Друга важна група БАВ, съдържаща се в зеления чай са метилксантините. Към природните метилксантини се отнасят кофеин (1,3,7-триметилксантин), теофилин (1,3-диметилксантин) и теобромин (3,7-диметилксантин). В чаените листа в най-голямо количество се среща кофеинът. Теобромин се открива в много ниски количества, а теофилин обикновено не се засича.

Интересен е фактът, че съставът на зеления чай може да варира в широки граници, в зависимост от редица фактори като условията, при които се отглеждат чаените растения, времето за събиране на листата, процесите на обработка след събиране и условията на съхранение. Различията в съдържанието на БАВ е свързано и с различни органолептични свойства на чаените листа и съответно на чаената напитка след приготвяне.

Редица проучвания съобщават за потенциални взаимодействия при едновременен прием на зелен чай и конвенционални лекарства, особено медикаменти, използвани в терапията на сърдечно-съдови и онкологични заболявания. Въпреки, че екстрактът от зелен чай съдържа голям брой компоненти, които могат да взаимодействат с лекарствените молекули, се приема, че катехините са основните съединения, които освен, че са носители на биологичната активност, са причина и за възникване на взаимодействия. Проведени са редица предклинични и клинични проучвания, които оценяват потенциала на екстракта от зелен чай и/или на съдържащите се в него катехини да модулират активността на лекарство-метаболизиращите ензими, както и на някои трансмембранни транспортери. Резултатите от *in vitro* проучванията сочат, че екстрактът от зелен чай и/или ЕГКГ инхибират активността на редица изоформи на Цитохром Р450 като: СYP1A1, СYP1A2, СYP2A6, СYP2B6, СYP2C19, СYP2C8, СYP2C9, СYP2D6, СYP2E1, СYP3A4, както и на някои трансмембранни транспортери като Р-гликопротеин (Р-gp). При опитни животни е установено, че екстрактът от зелен чай, както и ЕГКГ самостоятелно повишават плазмените нива на лекарства субстрати на СYP3A4

и на Р-гр. При клиничните проучвания обаче, резултатите са противоречиви. От друга страна, кофеинът като основен представител на метилксантините също може да взаимодейства с определени групи лекарства. Докладвани са предимно взаимодействия на ниво резорбция и метаболизъм, основно със субстрати на CYP1A2. В предишно проучване дисертантката установява, че метилксантинови фракции, изолирани от Банча и Пуер чаени листа, както и чист кофеин инхибират активността на CYP3A4 *in vitro*. В литературата също се съобщава, че кофеинът инхибира активността на изоформата CYP3A4 и CYP2D6. Въпреки това, наличната информация за потенциални взаимодействия между кофеин и лекарства, субстрати на други ензими, освен CYP1A2 е ограничена.

В своят дисертационен труд, ас. Радева-Илиева проследява ефекта на различните БАВ върху фармакокинетиката на силденафил, субстрат на CYP3A4. Изборът е повлиян от факта, че силденафил се приема и от мъже без медицински показания с цел повишаване на сексуалната издръжливост, което може да доведе до неправилно използване на лекарството и повишен риск за нежелани лекарствени реакции, особено ако се прилага едновременно с други медикаменти и/или фитопрепарати.

### **Структура на дисертационния труд**

Дисертационният труд включва 139 страници, 27 фигури и 14 таблици. Библиографията обхваща 392 заглавия.

*Литературният обзор* подробно представя проблематиката, свързана с възможните лекарствени взаимодействия между някои от БАВ, съдържащи се в екстракта от зелен чай Банча, и фармакокинетиката на някои основни групи лекарства.

*Целта и задачите* са конкретно формулирани.

*Методите* са представени подробно в детайли. Тяхното разнообразие говори за много добра методична подготовка на дисертантката. Тези методи осигуряват получаването на задълбочена информация, която позволява постигането на научноизследователските цели и решаването на формулираните задачи.



**Резултатите** са представени систематизирано и в логичен порядък. Те са изчерпателно онагледени с таблици и графики, които са достатъчно ясни и информативни.

**Обсъждането** на получените резултати е задълбочено като дисертантката успява да ги обобщи и сравни коректно с наличните литературни данни. Взаимодействията между лекарствени средства и растителни екстракти могат да бъдат потенциално опасни и да доведат до сериозни нежелани ефекти. Поради честата употреба на медикаменти и фитопрепарати през последните години е необходимо да се провеждат по-задълбочени предклинични и/или клинични изпитвания, които да оценят вероятността за възникване на клинично значими взаимодействия при едновременен прием на определени конвенционални лекарства и ежедневно употребявани растителни екстракти и/или техни компоненти. По този начин могат да бъдат предвидени и избегнати някои взаимодействия, а това ще доведе до повишаване на безопасността на пациентите при прием на фитопрепарати.

Поради тази причина, проведените от дисертантката опити имат за цел да оценят влиянието на тотален екстракт, катехинова и метилксантинова фракции от зелен чай Банча върху фармакокинетиката на силденафил, субстрат на СУР3А4.

Върху плъхове, дисертантката установява промени във фармакокинетичните показатели на силденафил след продължителен прием на тотален екстракт, катехинова и метилксантинови фракции от японски зелен чай Банча. Наблюдаваните промени във фармакокинетичните параметри на силденафил най-вероятно се дължат основно на действието на ЕГКГ, съдържащ се в тоталния екстракт и катехиновата фракция, както и на кофеин, който е основният компонент в метилксантиновата фракция. В заключение, на база на проведените експерименти, се препоръчва да се избягва едновременната употреба на силденафил с напитки като зелен чай и кафе, както и с фитопрепарати, които съдържат големи количества екстракт от зелен чай, ЕГКГ и кофеин.

**Приемам изводите** от разработката на дисертационния труд. Изложени са ясно и правилно отразяват постигнатото от дисертантката при изпълнението на поставените цел и задачи.

*Съгласна съм с приносите на дисертационния труд, които са обобщени, както следва:*

#### **ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР:**

- За пръв път в България са изолирани и анализирани тотален екстракт, катехинова и метилксантинови фракции от японски зелен чай Банча.
- За пръв път е проведено фармакокинетично проучване и е доказано влиянието на многократното приложение на тотален екстракт, катехинова и метилксантинови фракции от японски зелен чай Банча, върху плазмените концентрации на силденафил при експериментални животни, с цел оценка на потенциални взаимодействия.
- За пръв път е проведено фармакокинетично проучване и е доказано влиянието на еднократното приложение на метилксантиновата фракция от японски зелен чай Банча, върху плазмените концентрации на силденафил при експериментални животни, с цел оценка на потенциални взаимодействия.
- За пръв път са разработени и приложени статичен и динамичен физиологично базирани фармакокинетични модели за предсказване на потенциални взаимодействия между силденафил и катехиновата и метилксантиновата фракции 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 силденафил в плазмени проби от експериментални животни. Предложеният аналитичен метод може да бъде използван при анализа на силденафил 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 силденафил.

Авторефератът към дисертационния труд е изчерпателен, изготвен съгласно изискванията и представя основните резултати, получени в хода на научната разработка.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на асистент маг. фарм. Мая Петрова Радева-Илиева е с актуален характер и принос към научните данни, свързани с проучване възможните взаимодействия между някои БАВ (метилксантини и катехини), съдържащи се в зеления чай Банча и фармакокинетиката на силденафил.

Въз основа на направения анализ на дисертационния труд на тема: *„Изолране 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“*, мога да изразя своята ПОЛОЖИТЕЛНА оценка и ДА ПРЕПОРЪЧАМ на Научното жури ДА ПРИСЪДИ на асистент магистър фармацевт Мая Петрова Радева-Илиева образователната и научна степен „ДОКТОР“ по докторска програма „Фармакология /вкл. фармакокинетика и химиотерапия/“, професионално направление 7.3. „Фармация“ от област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“.

11.04.2022 г.  
Гр. София

Рецензент:



/проф. Магдалена Спасова Кондева-Бурдина, дф/