

## РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационния труд на задочния докторант д-р **Павел Тончев Краевски**, асистент в Катедрата по Ортопедия на ВМА на тема „*Модуляция от нестероидни и стероидни адюванти на ноцицепцията и ефекта на някои аналгетици. Невропатични и възпалителни експериментални модели и клинични наблюдения*”, представен за публична защита пред Научно Жури, с членове назначени със заповед на Директора на ИНБ-БАН № 406 / 10. 11. 2011 г

от Акад. Евгени Головински

Институт по Молекулярна Биология-БАН

*Лични и професионални на докторанта:* Павел Тончев Краевски е роден на 27 Май 1975 г в Ловеч. В 1993 г с отличен успех завършва Софийската Математическа гимназия и същата година е приет за студент по медицина в Медицински университет София. От 1995 г до края на следването си той е активен участник в кръжока по фармакология към Катедрата по фармакология и токсикология. В три национални студентски научни форуми Краевски е удостоен с най-високи награди. В 1997 г той участва активно в организирането на IV Национален конгрес по фармакология. През 1998 г е на курс-специализация в Центъра за молекулярна медицина на Каролинския институт в Стокхолм, където усвоява съвременни фармакобиохимични методи и работата с първични невронални клетъчни култури. През 1999 г Краевски завършва медицина с отличен успех. В 2001 г д-р Краевски започва работа в Клиниката по спешна медицина на Военномедицинска академия. Има призната хирургична специалност по ортопедия и травматология. От 2007 г той е асистент в Катедрата по ортопедия и травматология на ВМА, като понастоящем е административен асистент на катедрата. През 2003 г д-р Краевски става задочен докторант по фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия) в Института по невробиология на БАН.

Д-р Краевски е издържал с отличие всички изпити от специализираното и общоакадемично обучение на докторанти в БАН. Кредит-точките на д-р Краевски, получени от обучението, научноизследователската работа, участието в научни форуми и

публикациите надвишават значително прага от 250 кредит-точки, необходими за допускане до публична защита съгласно Правилника на ЦО на БАН.

*Актуалност на научната тематика:* Ноцицепцията е един от най-древните филогенетични феномени и представлява убиквитерна характеристика на многоклетъчните животински организми. Болката е единствената реакция, която се проявява в граничната област между физиология и патология и това определя както защитните реакции, така и деструктивните промени, които болковите стимули могат да предизвикат в организма. В страните на ЕС ежегодно заради хронични болки се губят почти 500 милиона работни дни (*European Pain Network Manifesto, 2006*). Да не говорим за поразяващия ефект, който болката има върху качеството на живот на отделната личност. Лечението на болката е била, и все още остава, трудна задача пред лекарите както в амбулаторни, така и в клинични условия. Изясняването на молекулните механизми на ноцицепцията, аналгезията и тяхната модулация е теоритичната основа, която може да обоснове нови подходи за ефикасно и индивидуализирано лечение на болката. Независимо от напредъка в медицината и фармацевтичната индустрия понастоящем опиоидите остават средство на избор за купиране на силната болка. Неизбежна последица при употребата на опиоидните аналгетици е развитието на сериозни нежелани странични реакции. Затова значителни интелектуални и материални ресурси са насочени към намирането на фармакологични средства и създаването на терапевтични схеми, които да увеличават ефективността на неопиоидните аналгетици и да минимизират или премахнат нежеланите странични реакции от опиоидните аналгетици. В такъв аспект са насочени изследванията и дисертационния труд на д-р Краевски.

*Дисертацията* е написана в общоприетия класически стил върху 163 страници, вкл. 24 графики, 5 фигури и 4 таблици, разпределени като Въведение (4 стр.), Литературен обзор (54 стр.), Цели и задачи (1 стр.), Материали и методи (16 стр.), Резултати (33 стр.), Обсъждане (14 стр.), Изводи и Приноси (2 стр.), Списък на публикации и участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд (3 стр.), Литература (21 стр.). Титулната страница и съдържанието са номерирани с латински цифри I-VI. Всеки раздел от глава Резултати завършва с анализ на получените данни. Голяма част от схемите и фигурите са цветно отпечатани. В типографско отношение оформянето на дисертационния труд е перфектно. Авторефератът представя много добре методологията, резултатите и приносите на дисертационния труд.



*Литературен обзор:* Литературният обзор е много добро постижение на д-р Краевски и показва, че той има обширни и задълбочени теоритични познания относно анатомичната основа и механизмите на ноцицепцията, и действието на аналгетичните лекарства. Обзорът е отлично илюстриран и представлява много добър източник на полезна и систематизирана информация по третираната проблематика. Трябва да отбележа, че докторантът акуратно посочва оригиналните източници на модифицираните от него илюстрации, които е включил в литературния обзор.

*Цели и задачи* на дисертационния труд са формулирани от Докторанта много ясно и лаконично.

*Методология:* В своите проучвания д-р Краевски е използвал най-съвременни методи за изследване на ноцицепцията и обективизиране на болката. Трябва да подчертая, че той е приложил почти всички модерни *in vivo* методи за изследване на болкова чувствителност и аналгезия, като за това е използвал апаратура от последно поколение. Изследванията на някои целуларни механизми на ноцицепцията и ефектите на фармакологични средства с аналгетичен потенциал са изпълнени върху първични невронални клетъчни култури от мозъчна кора със съвременни *in vitro* методи. Тези експерименти са проведени в Каролинския Институт в Стокхолм. Считаю, че в методологично отношение дисертационният труд на д-р Краевски удовлетворява напълно на високите европейски критерии. Направена е компетентна систематизация и отлична илюстрирация на моделите и методите за изследване на ноцицепцията. Тази част на дисертацията ще препоръчам на всеки, който се занимава с болката и аналгезията.

*Резултати и приноси:* Д-р Краевски установява, че Benfotiamin и Thiamine засилват ефекта на неопиоидни аналгетици и облекчават значително соматичните и психични прояви на опиоидна толерантност / зависимост. Той показва, че класическите NOS инхибитори L-NAME и L-Canavanine, както и новосинтезираните NOS инхибитори L-Nitro-Canavanine и L Nitro-Canavanine methyl ester модулират опиоидната толерантност и  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  uptake в първични клетъчни култури от кортикални неврони. Докторантът е направил съществени оригинални приноси за изясняване на ефекта на нестероидните и стероидни лекарствени продукти Benfotiamin и Thiamine, респ. Testosterone и Nandrolone, когато се приложени като адюванти на неопиоидни и опиоидни аналгетици в

експериментални модели на ноцицептивна възпалителна болка и опиоидна толерантност / зависимост. Д-р Краевски показва, че прилагането на Benfotiamin като адювант за пост-оперативна аналгезия при големи ортопедични интервенции с Parecoxib, респ. с Meloxicam при малки ортопедични интервенции, може да бъде терапевтичен подход с много благоприятен ефект. Данните са убедително представени с 24 графики, 3 фигури и 4 таблици. Оценявам много положително проведените от докторанта изследвания и приемам като негово постижение предложените приноси с методологично, клинично и фундаментално значение.

Бих искал да подчертая, че д-р Краевски е успял да съчетае в дисертационния си труд както фундаментални, така и клинични изследвания, което бих препоръчал като много положителен пример за бъдещи докторанти.

*Обсъждане:* Д-р Краевски е направил задълбочено и компетентно обсъждане на получените резултати на базата на цитираната литература. Обсъждането представя докторанта като изграден млад изследовател с обширни теоритични знания и хирургична компетентност. Добро впечатление прави, че не е излишно самонадеян и когато трябва открито заявява, че не може да предложи приемливо обяснение на някои резултати.

*Наукометрични показатели:* Резултатите от проведените изследвания са представени в 8 публикации, на 3 от които докторанта е първи автор. Пет от публикациите са в Доклади на БАН, 1 е одобрена за публикуване в международно списание (European Neuropsychopharmacology) и 2 са в Български специализирани списания. Резултати от дисертационния труд са представени на 17 световни, международни или национални научни форуми. В 4 съобщения д-р Краевски е водещ автор. Разширени резюмета на тези съобщения са публикувани в международни списания и имат общ IF 8.113. Раздел Резултати е разделен на отделни глави въз основа на публикациите, следвайки логиката на дисертационния труд. Декларирам, че не съм съавтор на публикациите по дисертацията, въпреки, че тематично тя има допирни точки с наши изследвания.

*Литература:* В дисертационния си труд Докторанта е цитирал над 380 заглавия като повече от 15 % са публикувани през последните 5 години. Това свидетелства за неговата задълбочена теоритична подготовка и е добър атестат за широката медицинска култура и професионализъм на хирурга-ортопед д-р Павел Краевски.




*Заключение:* Представеният за защита дисертационен труд “Модуляция от нестероидни и стероидни адюванти на ноцицепцията и ефекта на някои аналгетици. Невропатични и възпалителни експериментални модели и клинични наблюдения“ е изпълнен на високо научно ниво със съвременна методология и с качествата си надхвърля в значителна степен критериите за присъждане на научна и образователна степен «доктор».

Докторантът има много широка и задълбочена подготовка по фундаментални медицински дисциплини, владее много съвременни *in vivo* и *in vitro* методи за изследване на механизмите на болката и аналгезията и е отлично подготвен като хирург-клиницист.

Преценката ми за дисертационния труд е изцяло положителна. Убедено препоръчвам на членовете на Научното жури да присъдят на г-н **Павел Тончев Краевски** научната и образователна степен ДОКТОР по научната специалност Фармакология (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия).

Рецензент



Акад. Евгени Головински

София, 18. 11. 2011 г