

## СТАНОВИЩЕ

от чл. кор. проф. д-р Мила Власковска, дм, дмн, Катедра по Фармакология и Токсикология, Медицински Факултет, Медицински Университет София

Относно: Дисертационен труд на д-р Павел Тончев Краевски, задочен докторант по Фармакология (вкл. Фармакокинетика и Химиотерапия) към Институт по Невробиология-БАН озаглавен „Модулация от нестероидни и стероидни адюванти на ноцицепцията и ефекта на някои аналгетици. Невропатични и възпалителни експериментални модели и клинични наблюдения” Докторанта е асистент в Катедрата по Ортопедия и Травматология на Военномедицинска Академия.

Дисертацията е написана 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), Публикации и участия в научни форуми във връзка с дисертацията (3 стр), Литература (21 стр). С латински цифри I-VI са номерирани Титулната страница и съдържанието. Всеки раздел от глава Резултати завършва с анализ на получените данни.

*Актуалност на проблема:* Лечението на болката е много често труден за решаване проблем не само при амбулаторни условия, но и за хоспитализираните в клиника пациенти. Постиженията във фармакологията и фармацевтичната индустрия създадоха през последните 2-3 десетилетия реални възможности за нови и индивидуализирани подходи и методи за купиране на болки различни етиология и патогенеза-остра и хронична ноцицептивна, невропатична, карциномна, фантомна, алодиния. За сега, обаче независимо от този напредък, опиоидите остават средство на избор при много силна болка. Неизбежна последица при употребата на опиоидните аналгетици е появата на тежки нежелани странични реакции. Актуална задача понастоящем е създаването на фармакологични средства и терапевтични схеми, които да потенцират действието на различни класове аналгетични лекарствени продукти. Наред с това се търсят нови

подходи, с които да се облекчат и/или премахнат сериозните нежелани странични ефекти на опиоидните аналгетици. Някои от тези проблеми бяха предизвикателството, което стимулира изследванията и разработването на представения за публична защита дисертационен труд на д-р Павел Краевски.

*Методология:* Проучванията на д-р Краевски са проведени със съвременни методи за изследване на ноцицепцията и обективизиране на болката и аналгезията. Докторанта е овладял до степен да може самостоятелно да използва модерни *in vivo* методики за изследване на ноцицепция и аналгезия в експерименти с животни, използвайки апаратура от последно поколение. В изследванията на някои целуларни механизми на ноцицепцията и ефекта на класически и новосинтезирани NOS инхибитори с аналгетичен потенциал д-р Краевски е използвал модерни *in vitro* методи, които е усвоил по време на специализиран курс в Каролинския Институт в Стокхолм. В Центъра по Молекулна Медицина на Каролинския Институт той е провел изследвания на  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  инфлукс в „наивни“ и „Морфин-зависими“ първични култури от кортикални неврони. В методологично отношение представения от д-р Краевски дисертационен труд удовлетворява високи Европейски критерии за добра експериментална практика.

*Резултати и научни приноси:* В експерименти *in vivo* Докторанта установява, че Benfotiamin (липорастворим аналог на Thiamine, който преминава през кръвно-мозъчната бариера) модулира аналгетичния ефект на COX-инхибитори при инфламаторна хипералгезия и може да бъде ефективен адювант при аналгезия с неопиоидни или опиоидни лекарства. Benfotiamin, и в по-слаба степен Thiamine, имат благоприятен ефект при продължително прилагане на опиоиди, като от една страна засилват аналгетичното действие, а от друга облакчават соматичните прояви и психичните реакции при синдром на опиоидна толерантност/зависимост и намаляват физическото изтощение. Установено е, че аналгетичното действие на Metamizol (Analgin) се повлиява от анаболни стероиди. Прилагането на Testosterone засилва, докато Nandrolone отслабва неговия аналгетичен ефект. От своя страна Metamizol засилва аналгетичното действие на Morphine. Д-р Краевски показва, че при остра постоперативна болка Dynastat има по-добър ефект при механична хипералгезия, отколкото при тактилна алодиния. В изследвания на възрастни пациенти от двата пола, хоспитализирани за големи (ендопротезиране) или малки (артроскопия) ортопедични интервенции е Докторанта намира, че при жените острата постоперативна болка е по-



силна и аналгетичната динамика е забавена. При всички пациенти суплементирането на Dynastat- или Meloxicam-аналгезия с Benfotiamin като адювантно средство е перспективен терапевтичен подход. В изследвания *in vitro* е показано, че ултраструктурните промени в ПНС при Neuropathia diabetica dolorosa корелират с интензитета на болковия синдром. В експименти с първични култури от кортикални неврони д-р Краевски установява, че класически и новосинтезирани NOS-инхибитори подтискат деполаризация-предизвикания  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  инфлукс. Значителна част от данните са приноси с приоритетно значение. Резултатите от изследванията са представени в 8 публикации (Пет в Доклади на БАН, две в специализирани Български списания и 1 одобрена за отпечатване в международно списание (European Neuropsychopharmacology)). С резултати от дисертацията д-р Краевски е участвал в 17 световни, международни и национални научни форуми. В 4 от тях той е първи автор. Приемам като постижение на Докторанта направените приноси с методологично, клинично и фундаментално значение.

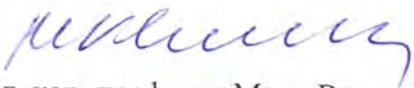
*Литературен обзор:* Направения от д-р Краевски анализ на литературата по проблема показва, че той притежава много задълбочена теоритична и отлична клинична подготовка. Литературния обзор може да бъде полезен за докторанти и изследователи, които (ще) работят в тази област.

*Цели и задачи:* Докторанта формулира ясно и точно целите и задачите на своя дисертационен труд.

*Материали и Методи:* От дидактични съображения този раздел сполучливо е оформен в отделни параграфи, в които са представени експерименталните модели, приложени при *in vivo* / *in vitro* изследванията и използваните при тях тестове / апаратура. Съдържанието на раздела е илюстрирано подходящо с информативни схеми и рисунки.

*Литература:* Библиографската справка включва 388 заглавия, предимно от чужди автори. Над 15% от публикациите са отпечатани през последните 5 години, което показва, че Докторанта има достатъчна информация за актуалното състояние на проблема, който изследва.

*Заключение:* Преставен е добре оформен дисертационен труд, изпълнен на високо научно ниво с модерна методология. Дисертанта има широка и задълбочена подготовка по фундаментални медицински дисциплини. Той е отлично подготвен като хирург-ортопед. Позволявам се да препоръчам на членовете на Научното жури да оцени положително дисертационния труд на д-р Павел Тончев Краевски озаглавен *«Модулация от нестероидни и стероидни адюванти на ноцицепцията и ефекта на някои аналгетици. Невропатични и възпалителни експериментални модели и клинични наблюдения»* и да присъди на д-р Павел Тончев Краевски научната и образователна степен ДОКТОР по научната специалност Фармакология (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия).



Чл. кор. проф. д-р Мила Власковска, дм, дмн

11. 11. 2011

София