

Д-Р ПАВЕЛ Т. КРАЕВСКИ. Модулация от нестероидни и стероидни адюванти на ноцицепцията и ефекта на някои аналгетици. Невропатични и възпалителни експериментални модели и клинични наблюдения.

Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен “ДОКТОР”.
Научна специалност *Фармакология, вкл. фармакокинетика и химиотерапия (03.01.24)*. Научен ръководител чл.кор. проф. д-р Мила Власковска, дм, дмн

Острата и хронична болка са значим медицински проблем, който ангажира все повече научни и финансови ресурси. В съвременните индустриални общества един от всеки трима души е търсил лекарска помощ по повод остра или хронична болка. Един рационален подход за оптимално и индивидуализирано лечение на болката, може да бъде използването на терапевтични схеми, при които аналгетици се комбинират с адюванти, които от една страна да засилят аналгетичното действие, а от друга да намалят и/или забавят появата на нежелани странични реакции.

Цели: (i) Изследване на ноцицепцията при експериментални модели на остра и хронична болка чрез съвременни фармакологични и морфологични методи, (ii) Проучване антиноцицептивното действие на съвременни аналгетични лекарства с клинично значение при експериментални и клинични изследвания, (iii) Изследване възможностите за фармакологична модулация на ноцицепцията и симптомите на толерантност/зависимост при остра и хронична болка чрез адюванти.

Експериментални модели и методи: (i) Ноцицептивна възпалителна болка. Карагенинова хипералгезия и Адювантен артрит на Фройнд: Paw pressure test (PPT), Incapacitance Test (IT), Plethysmometry. (ii) Невропатична болка. Диабетна полиневропатия и Констриктивна лигатура на n.ischiadicus: von Frey Hair Test (FHT), Heath Plantar Test (HPT). (iii) Болкова чувствителност при опиоидна толерантност/зависимост. Модел на Morphine-предизвикана толерантност/зависимост и модел на Naloxone-предизвикан “абстинентен” синдром: Tail-Flick Test (TFT), Hot Plate Test (HP). (iv) In vitro методи. Хистохимични изследвания, клетъчна токсичност и стимул-предизвикан $^{45}\text{Ca}^{2+}$ uptake.

Клинични методи: Определяне на остра постоперативна болка, у възрастни пациенти от двата пола, чрез визуална аналогова скала.

Статистически методи: GraphPad Prism 5 (Mac OSX). Бяха използвани за обработка на данните и статистически анализ.

Научни приноси: (i) Разработен и валидизиран е експериментален модел на остра постоперативна болка. (ii) Установено е, че използваните схеми за приложение на Parecoxib и Meloxicam са удачни за постоперативно обезболяване в първите 48 часа, при пациенти от двата пола, претърпели големи, респ. малки ортопедични оперативни интервенции. Суплементацията на Parecoxib и Meloxicam с Benfotiamine може да бъде перспективен терапевтичен подход при такива пациенти. (iii) За първи път е установено е, че Benfotiamine модулира аналгетичното действие на COX-инхибитори при инфламаторна хипералгезия. (iv) За първи път е показано, че Benfotiamine/Thiamine модулира аналгетичното действие на Morphine и облекчава соматичните и психични прояви на опиоидна толерантност/зависимост. (v) Установено е, че приложението на Testosterone/Nandrolone като анаболни стероиди, може да увеличи/намали аналгетичния ефект на Metamizol. (vi) Установено е, че класически (L-NAME, L-Can) и новосинтезирани (NoCan, NoCanMe) NOS-инхибитори имат модулиращ ефект върху опиоидната толерантност и $^{45}\text{Ca}^{2+}$ uptake.

Изследванията са проведени: Лаборатория по интегративни и молекулни механизми на ноцицепцията и адикцията, Катедра по фармакология и токсикология, МУ София; Департамент по невробиология на адаптивните процеси, Институт по невробиология, БАН; Център по Молекулярна медицина, Каролински институт, Стокхолм, Швеция.

Дисертационният труд е написан на 163 страници и включва 40 фигури и 6 таблици. Използвани са 388 литературни източника. Във връзка с дисертационния труд са публикувани 8 научни статии. Участията в научни форуми са 17, като 4 са на световни и международни конгреси.