



РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Славина Кирилова Сурчева, дм,

Катедра фармакология и токсикология, МФ, Медицински Университет София

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'

професионално направление 7.1. Медицина
докторска програма „Фармакология“ (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)

Автор: Нина Димитрова Дончева.

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Фармакология и лекарствена токсикология, ФФ, МУ – Пловдив

Тема:

СРАВНИТЕЛНО ЕКСПЕРИМЕНТАЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА АНАЛГЕТИЧНО И ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНО ДЕЙСТВИЕ НА СРЕДСТВА, ПРИЛАГАНИ ЗА СЪПЪТСТВАЩА ТЕРАПИЯ НА БОЛКАТА

Научен ръководител: Проф. д-р Дамянка Петева Гетова–Спасова, дм и дмн

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с Чл.115 (1) от Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Пловдив; Правилник на МУ-Пловдив от 06.11.2014 г. и включва следните документи:

- Заявление до Ректора на МУ-Пловдив за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд
- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- нотариално заверено копие от диплома за висше образование
- заповеди за записване в докторантура (P-360/11.03.2015); за отчисляване с право на защита (P-1514/28.06.2016)
- заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан изпит или докторантски минимум по специалността (P-1241/02.07.2015)
- дисертационен труд
- автореферат
- списък на научните публикации по темата на дисертацията
- копия на научните публикации
- списък на участията в научни форуми
- списък на забелязани цитирания
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи

- други документи, свързани с хода на процедурата – сертификат за получени кредити от обучението по груповия учебен план; удостоверение за участие в научен проект 03/2003 на МУ Пловдив; списък със забелязани цитирания (Skopus); информационна карта на НАЦИД (на български и английски език).

Докторантът е приложил три публикации във връзка с дисертацията.

Документите по процедурата са представени в срок, отговарят на изискванията.

Нямам съвместни публикации с дисертантката.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Нина Дончева завършва хуманна медицина (1997) в Тракийски университет – Ст. Загора. Работи като участъков лекар, медицински представител във фармацевтична компания, а от 2007 г. е редовен асистент в Катедрата по фармакология и лекарствена токсикология при ФФ на МУ – Пловдив. През 2012 г. придобива научната специалност Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия), а през 2015 г. е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка. Дисертационният труд е одобрен и насрочен за защита от разширен катедрен съвет на Катедрата по фармакология и лекарствена токсикология към ФФ на МУ – Пловдив, състоял се на 06.06.2016 година.

Д-р Дончева е административен отговорник и такъв по качеството на обучението в катедрата. Тя участва активно в дейността на катедрата – има 7 научни публикации, участва в изготвянето на учебни помагала за студентите, практически семинари и изпити. Представените данни я оформят като изграден преподавател и изследовател. Владее говоримо и писмено английски и руски език.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

По литературни данни 20 % от всички хора и 50 % от възрастното население страдат от хронични болки. Над 40 % от тях съобщават, че лечението им е било неадекватно, което разкрива проблеми и необходимост от продължаващи търсения за ефективна терапия. Терапевтично предизвикателство е лечението на хроничната болка, която е свързана с комплекс от дезадаптивни реакции и може да се разглежда като самостоятелно заболяване. Невропатичната болка е типичната хронична болка и поради настъпващите пластични промени в нервната система в повечето случаи е резистентна на класическите аналгетици. Много от т.н. адювантни средства (антидепресанти, антиконвулсанти и др.), които потискат патологичните кръгове на активация на невронални структури са патогенетично насочени и се препоръчват като първи избор при невропатична болка. В този аспект целта на дисертацията е актуална. Сравняването на противоболковото и противовъзпалително действие на бенфотиамин,

алфа-липоева киселина, габапентин и кетамин, приложени в различни дози еднократно и многократно при интактни плъхове и при такива с модел на невропатна болка дава възможност чрез експериментални методи да се потърсят някои фундаментални аспекти в механизма на действие на тези прилагани в клиниката адюванти за лечението на болката. Определянето на мултифункционални цитокини като TNF- α и IL-6 участващи в регулацията на възпалението, имунитета, хемопоезата при LPS индуцирано възпаление допълва тази насока на изследване. Считам за особено актуално проучването на бенфотиамин и алфа-липоева киселина, утвърдени допълнения в терапията на диабетната невропатия, но с малко и противоречиви данни при експерименталните проучвания.

4. Познаване на проблема

В литературния обзор докторантката акцентира върху участието на глутамата и някои цитокини (TNF- α и IL-6) в генезата на болката и възпалението. Направена е обстойна фармакологична характеристика на изследваните вещества и мястото им в клиничната практика; систематизирани са експерименталните тестове за изследване на болка и възпаление. Основавайки се на съвременни литературни източници, докторантката демонстрира познаване на проблема и творчески анализирайки информацията, аргументира и извежда поставената цел.

5. Методика на изследването

Избраната методика на изследване позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите. Подбрани са набор класически ин vivo тестове за определяне на ноцицептивни прагове (hot plate тест, Randall-Selitto тест, формалинов тест) както и модели на карагенин- и полизахарид-индуцирано възпаление, хронична констриктивна увреда (CCI). Тази методологични подходи са с висока информативност както поради прилаганите различни болкови стимули, така и в патогенезата на индуцираната болка. Чрез ELISA тест са определяни TNF- α и IL-6 в серум.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е представен на 127 страници, с класическа структура, граматически и стилово издържан. Онагледен с 34 фигури и 15 таблици. Библиографията обхваща 238 литературни източника, преобладаващи са тези след 2000 година.

Литературният обзор е аналитичен анализ на някои аспекти на ноцицепцията и възпалението, на терапевтичните подходи и характеристика на изследваните субстанции. В обзора се разглеждат експерименталните подходи при оценка на болката и възпалението, които ос-

ветляват фундаментални механизми и са трансмисия към практическата медицина. Логиката на разглежданите проблеми извежда целта и поставените задачи.

Цел на работата е да се сравни противоболковото и противовъзпалително действие на бенфотиамин, алфа-липоева киселина, габапентин и кетамин, приложени в различни дози еднократно и многократно при интактни плъхове и такива с модел на невропатна болка, както и повлияване на TNF- α и IL-6 при LPS индуцирано възпаление. Формулирани са 6 конкретни задачи, които детерминират методологията и са предпоставка за постигане на целта.

Експерименталната работа е извършена върху мъжки плъхове, порода Вистар при спазване на етичните изисквания за работа с животни. Всички изследвани групи са тествани за противоболково и противовъзпалително действие след еднократно и многократно 14-дневно третиране. Ноцицептивните прагове при наивни животни, при CCI модел и карагенинова хипералгезия са определяни с hot plate, аналгезиметър; наблюдавано е поведението при формалинов тест. Промяната в карагенин-индуцираният оток на лапата е определяна с плетизмометър. Про-инфламаторните цитокини TNF- α и IL-6 са изследвани в серум от плъхове с LPS-индуцирано възпаление чрез тест ELISA.

Получените резултати са коректно описани, статистически обработени и онагледени. Тяхното обсъждане формулира предложените изводи.

- Бенфотиаминът и алфа-липоевата киселина при еднократно прилагане проявява аналгетична активност при тестовете с топлинен и химичен болков стимул, а при многократно третиране аналгетична активност се установи при трите ноцицептивни теста. При карагениновия модел на възпаление само алфа-липоевата киселина прояви значим противовъзпалителен ефект както при еднократно, така и при многократно приложение.
- Габапентинът при еднократно и многократно прилагане показва аналгетичен ефект при всички използвани тестове. При карагенин-индуцирано възпаление противовъзпалителен ефект се установи само при еднократното му приложение.
- Кетаминът показва изразен антиноцицептивен ефект при еднократно прилагане и механично предизвикана болка и при многократно прилагане и термична болка. Не прояви противовъзпалителен ефект при карагенинов модел на възпаление.
- При модел на невропатна болка габапентинът, алфа-липоевата киселина и кетаминът проявяват аналгетична активност, докато бенфотиаминът не показва аналгетична активност при теста с топлинен болков стимул.

- При модел на невропатна болка бенфотиаминът, алфа-липоевата киселина и кетаминът проявяват аналгетична активност, докато габапентинът не показва аналгетична активност при теста с механичен болков стимул.
- При липополизахарид-индуцирания модел на възпаление бенфотиаминът и габапентинът не проявят значим ефект върху нивата на TNF- α , докато алфа-липоевата киселина и кетаминът понижават нивата на TNF- α . Не се установява понижение на нивата на IL-6 при всички изследвани вещества, приложени многократно.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Приносите са пряко свързани с резултатите и изводите, които прави докторантката. От тях бих открила свързаните с изследването на аналгетичната и противовъзпалителна активност на алфа-липоева киселина и бенфотиамин; проявеният противовъзпалителен ефект на габапентин при модел на остро ексудативно възпаление. Цялата палитра на изследвани вещества, тестове и методи допълва мозайката на фундаментални проучвания и е предпоставка за клинично приложение. Използваните модели и схеми на проучване на фармакологични средства имат приложен характер за обучение на специализанти по фармакология.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Публикациите отразяващи резултати на дисертацията са три, на английски език, в реферирани наши списания. В две от тях дисертанката е първи автор, а в 1 – втори автор. Една от публикациите - D. Getova, N. Doncheva (2011) Study the effects of ketamine on nociception and on learning and memory in rats, е цитирана 3 пъти в авторитетни издания като Behav Br Res, Eur J Pharmacol. Д-р Дончева е представила на 7 научни форума свои резултати като в 6 от тях е първи автор. Прави впечатление, че 4 от резюмета са публикувани в списания с импакт фактор (общ IF 20.121). Считаю, че публикациите и участията във връзка с дисертационния труд отразяват личното участие на д-р Дончева и удовлетворяват изискванията на МУ Пловдив за ОНС „Доктор”.

9. Лично участие на докторанта(ката)

Считаю, че личното участие на д-р Дончева е несъмнено и основание за това намирам както в публикуваните статии и научни съобщения, така и в методологията, оформянето на резултатите и тяхната интерпретация. Докторантката много коректно и колегиално изказва благодарност за осъществяването на имунологичните експерименти (Научно-изследователски

център по имунология към Катедрата по микробиология и имунология). Всичко това ми дава основание да приема получените резултати и формулираните приноси за нейна лична заслуга.

10. Автореферат

Авторефератът отразява структурата и съдържанието на дисертацията, направен е според изискванията на съответните правилници. Методологията, резултатите (онагледени с 21 фигури и 1 таблица), изводите и приносите са коректно представени. Включен е списък с научните публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертацията.

11. Критични забележки и препоръки

Бих препоръчала отдиференциране на тестовете прилагачи механичен болков стимул - Paw Pressure/Randall Selitto тест и von Frey тестовете, което би прецизирало интерпретирането на резултатите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни, научно-приложни резултати, които отговарят на* изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ - Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на МУ – Пловдив.

Дисертационният труд показва, че докторант **Нина Димитрова Дончева притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Фармакология“ (вкл. фармакокинетика и химиотерапия) като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’ на Нина Димитрова Дончева** в докторска програма по „Фармакология“ (вкл. фармакокинетика и химиотерапия).

11.09. 2016 г.

Рецензент:

Проф. д-р Славина Сурчева, дм