

О Т З Ы В

на автореферат диссертации СОКОЛОВА Алексея Юрьевича на тему: «Нейрофизиологические механизмы патогенеза мигрени и антицефалгического действия средств её лекарственной и немедикаментозной терапии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 03.03.01 – физиология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Мигрень, представляющая собой одну из форм первичных головных болей, рассматривается в настоящее время как инвалидизирующее неврологическое заболевание, существенно снижающее качество жизни и нарушающее все виды деятельности человека, причем пик заболеваемости приходится на наиболее трудоспособный (25-50 лет) возраст. В связи с этим заболевание является причиной существенных финансовых потерь как за счет прямых медицинских, так и косвенных материальных расходов и для государства, и для пациента. Кроме того, важная особенность мигрени – ассоциация с рядом заболеваний и осложнений течения коморбидных патологий (сердечно-сосудистых, неврологических, психических). По данным Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ) мигрень, распространенность которой по данным популяционных исследований составляет от 11,2% до 16,3% (в России около 20%), входит в число 10 лидирующих причин временной нетрудоспособности в мире. Несмотря на достаточно широкую распространенность и длительную историю изучения, проблемы патогенеза мигрени и адекватных средств фармакотерапии далеки от своего решения. В этой связи диссертационная работа Соколова А.Ю. обладает несомненной актуальностью.

Целью исследования Соколова А.Ю, которое сочетает фундаментальную и прикладную составляющие, явилось изучение нейрофизиологических механизмов патогенеза мигрени и терапевтического действия ряда лекарственных и нелекарственных способов её лечения, а также проведение доклинического исследования фармакологических средств с потенциальной антимигренозной активностью. Реализация всех обозначенных пунктов направлена на дальнейший прогресс в понимании патогенеза мигрени и изучения механизмов действия существующих и предполагаемых антимигренозных лекарственных средств.

В результате проведенных с использованием адекватных нейрофизиологических методов исследования в экспериментах на животных было показано, что состояние сенситизации нейронов спинального ядра тройничного нерва (СЯТН) может быть

наиболее точно определено в эксперименте на основании одновременного наличия ряда признаков/маркеров, а персистенция воспалительного очага в орофациальной области головного мозга способствует развитию сенситизации конвергентных нейронов СЯТН, что сопровождается облегчением ноцицептивного входа в указанное ядро с твердой мозговой оболочки (ТМО).

В фармакологическом разделе диссертации показано, что общим нейрофизиологическим эффектом вальпроевой кислоты и метамизола, нередко используемых в фармакотерапии мигрени, является подавление спайковой активности нейронов вентрального заднемедиального ядра таламуса (ВЗМЯ), которая, сопровождается торможением на супраспинальном уровне ноцицептивной передачи от интракраниальных структур по тригемино-таламо-кортикальному пути, что может быть одним из компонентов механизма действия этих препаратов при головных болях.

Автором диссертации установлено также, что фиксированные комбинации 2,4-дихлорбензоат калия + карбамазепин + кофеин (ДХБККК) и декстрометорфан + хинидин (ДМХ) обладают прямым дозозависимым угнетающим влиянием на возбудимость нейронов СЯТН, что позволяет рассматривать указанные препараты как возможные лекарственные средства-кандидаты для лечения мигрени. При этом в открытом неконтролируемом клиническом исследовании установлена эффективность ДМХ в качестве профилактического средства, уменьшающего частоту и интенсивность приступов мигрени.

Важным как с теоретической, так и прикладной точек зрения является установление на основании экспериментов того факта, что избирательный блокатор рецепторов серотонина подтипа 5-НТЗ - гранисетрон не оказывает существенного влияния на фоновую и вызванную стимуляцией ТМО активность нейронов СЯТН и ВЗМЯ, что не свидетельствует в пользу обоснования использования в клинике 5-НТЗ-антагонистов в качестве препаратов для лечения мигрени и позволяет сделать вывод о минорной роли 5-НТЗ-рецепторов в серотонинергическом модулировании тригемино-васкулярной ноцицептивной трансмиссии.

Обоснованность и достоверность основных научных положений и результатов, сформулированных в диссертационной работе Соколова А.Ю., подтверждены обработанным статистически достаточным количеством наблюдений и экспериментов, их представлением на большом числе национальных и международных конференций и съездов в период с 2009 г. по 2018 г., публикации по теме диссертации 48 работ, включая 22 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для докторских диссертаций и 1 монографии.

Выводы и практические рекомендации обоснованы и являются логическим отражением основных результатов проведенных исследований.

Практическая значимость диссертационной работы непосредственно вытекает из ее выводов и практических рекомендаций.

Представленный автореферат позволяет судить о высоком уровне проведенного исследования, являющегося законченной научно-квалификационной работой, которая по актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., 3 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к докторским диссертациям. Автор диссертации – Соколов А.С. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 03.03.01 – физиология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Директор по научно-медицинским вопросам ООО «ТЕВА»
доктор медицинских наук,
профессор

Шварц Геннадий Яковлевич
« ____ » _____ 2019 г.

Подпись д.м.н., профессора Г.Я.Шварца заверяю:
специалист по персоналу



Чересленко Ольга Александровна
« 16 » _____ 2019 г.

Адрес: 115054, г.Москва, ул.Валовая, д.35

Контактный телефон: 8(965)-241-83-91

E-mail:olga.chereslenko@teva.ru