

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

по диссертации научного сотрудника лаборатории кортико-висцеральной физиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН Соколова Алексея Юрьевича «Нейрофизиологические механизмы патогенеза мигрени и антицефалгического действия средств её лекарственной и немедикаментозной терапии» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 03.03.01 – физиология и 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Для рассмотрения диссертационной работы Соколова А.Ю. была создана комиссия из членов Диссертационного совета Д002.020.01 в составе д.м.н. Шелепина Ю.Е., д.б.н. Александрова В.Г., д.м.н. Хавинсона В.Х.

Комиссия ознакомилась с диссертацией, авторефератом и представленными документами. Диссертация Соколова А.Ю. выполнена в лаборатории кортико-висцеральной физиологии ФГБУН Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН. Научные консультанты – доктор биологических наук Ольга Анатольевна Любашина, заведующая лабораторией кортико-висцеральной физиологии ФГБУН Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН и доктор медицинских наук, профессор Эдвин Эдуардович Звартая, директор Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация была апробирована 18 декабря 2018 г. (протокол № 6-18) на заседании Отдела физиологии висцеральных систем ФГБУН Институт Физиологии им. И.П. Павлова РАН и была рекомендована к защите на Диссертационном совете по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальностям 03.03.01 – физиология и 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Диссертационная работа Соколова А.Ю. посвящена одной из актуальных проблем современных физиологии, фармакологии и медицины – выяснению нейрональных процессов, участвующих в формировании первичных головных болей, в частности, мигрени, а также механизмов, лежащих в основе терапевтического действия лекарственных и немедикаментозных способов её лечения, как уже использующихся на практике, так и находящихся на этапе доклинической апробации.

В диссертации впервые выявлен комплекс нейрофизиологических маркеров, объективно отражающих уровень ноцицептивной активации центральных структур тригемино-таламического пути и процесс развития в них центральной сенситизации, во многом определяющей клиническую картину мигрени. Впервые показано, что сенситизация нейронов спинального ядра тройничного нерва, вызванная персистирующим воспалением экстракраниальных тканей, может облегчать проведение ноцицептивной информации от интракраниальных структур, в частности, твердой мозговой оболочки, что позволяет объяснить факт нередкого

сочетания орофациальных и головных болей. Впервые установлены нейрофизиологические механизмы антицефалгического действия ряда препаратов, два из которых уже применяются в схемах лечения мигрени, а три – аргументированно рассматривались автором как средства, претендующие на роль антимигренозных агентов. В пилотном клиническом исследовании, основанном на позитивных результатах нейрофизиологических экспериментов, впервые продемонстрирована эффективность и безопасность фиксированной фармакологической комбинации дексетрометорфана+хинидина в качестве средства профилактики мигрени. Впервые выявлен тормозный эффект электростимуляции периферических нервов, а именно блуждающего и большого затылочного, на ноцицептивную трансмиссию в спинальном тройничном ядре, что может лежать в основе терапевтического действия этих способов нейромодуляции при лечении головных болей.

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в расширении существующих представлений о функционировании тригемино-васкулярной системы и нейрональных процессах, обеспечивающих ноцицептивную трансмиссию в тригемино-таламическом пути. На основании полученных экспериментальных данных автором предложен универсальный нейрофизиологический критерий для оценки антимигренозного потенциала исследуемого фармакологического или нейростимуляционного воздействия. Разработанный алгоритм научного поиска может быть полезным для дальнейшей разработки новых способов терапии головных болей. Научно-практический интерес представляет усовершенствованная экспериментальная модель тригемино-дуровариаскулярной ноцицепции, которая может быть эффективно использована не только для изучения фундаментальных аспектов нейробиологии и фармакологии головной боли, но и для решения прикладных задач в этих областях. С практической точки зрения значимыми являются выявление в работе двух новых комбинированных препаратов с вероятной антимигренозной активностью и успешная трансляция результатов экспериментального изучения одного из них в клиническую практику.

Комиссия подтверждает, что экспериментальные данные, которые легли в основу диссертации, получены и обработаны автором лично, либо при его непосредственном участии. Достоверность результатов работы, их актуальность и новизна не вызывают сомнения. Выводы, сформулированные автором, соответствуют задачам исследования и полученным в работе экспериментальным данным.

В результате анализа содержания диссертации и автореферата члены комиссии пришли к заключению о том, что представленная работа полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и рекомендуют ее для принятия к защите.

Диссертация соответствует специальностям 03.03.01 – физиология и 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология. Цель проведенного исследования достигнута, задачи решены в полном объеме. Текст диссертации, размещенный на сайте ФГБУН Институт физиологии им И.П. Павлова РАН, и бумажный вариант диссертации, представленный в диссертационный совет, идентичны, а диссертационная работа соответствует профилю Диссертационного совета (Д 002.020.01).

Материалы работы полностью опубликованы в печати: по теме диссертации опубликовано 48 работ, в том числе 22 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК в качестве изданий для представления результатов диссертационных исследований. Автореферат отражает содержание работы и может быть опубликован.

В качестве официальных оппонентов предлагаются:

Веселкин Николай Петрович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова» Российской академии наук; 194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44 (npves@yahoo.com)

Спасов Александр Алексеевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; 400131, Россия, Волгоград, Площадь Павших Борцов, 1 (aspasov@mail.ru)

Корешкина Марина Игоревна, доктор медицинских наук, невролог, руководитель Центра лечения головной боли ООО «АВА-ПЕТЕР»; 197372, Россия, Санкт-Петербург, ул. Илюшина, 4, к.1, лит. А (koreshkina-mi@avaclinic.ru).

Предлагается направить работу Соколова А.Ю. «Нейрофизиологические механизмы патогенеза мигрени и антицефалгического действия средств её лекарственной и немедикаментозной терапии» на отзыв **ведущего учреждения** в Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Предлагается **список специалистов**, которым необходимо направить автореферат в дополнение к основному списку рассылки:

1	Кульчицкий Владимир Адамович , академик НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе	Институт физиологии НАН Беларуси ул. Академическая, д. 28, г. Минск, Беларусь, 220072 vladi@fizio.bas-net.by
2	Иньюшин Алексей Николаевич , доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных	ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», ул. Московское шоссе, д. 34, г. Самара, 443086 ainyushkin@mail.ru

3	Маслюков Петр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии с биофизикой	ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России ул. Революционная, д. 5 г. Ярославль, Россия, 150000 tprm@yandex.ru
4	Якупова Аида Альбертовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов	ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Бутлерова, д.49 aidayakupova@yandex.ru
5	Хасанова Дина Рустемовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов	ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Бутлерова, д.49 dhasanova@mail.ru
6	Кукушкин Михаил Львович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли	ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» 125315, Москва, улица Балтийская, 8 mkuk57@gmail.com
7	Вальдман Елена Артуровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом подготовки научно- педагогических кадров	ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» 125315, Москва, Балтийская ул., д. 8, evaldman@mail.ru
8	Мирзоян Рубен Симонович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией фармакологии цереброваскулярных расстройств	ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» 125315, Москва, Балтийская ул., д. 8, cerebropharm@mail.ru
9	Галагудза Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины	ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 galagoudza@mail.ru
10	Лебедев Валерий Павлович, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, научный консультант Центра транскраниальной электростимуляции	Санкт-Петербург, 197022, Каменноостровский пр. д.55, кв.13 lebedev.val@gmail.com

Предполагаемый срок защиты: 2 - й квартал 2019 года

Члены Диссертационного совета:

д.м.н. Шелепин Ю.Е.

д.б.н. Александров В.Г.

д.м.н. Хавинсон В.Х.