

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Корешкиной Марины Игоревны на диссертационную работу Соколова Алексея Юрьевича “Нейрофизиологические механизмы патогенеза мигрени и антицефалгического действия средств её лекарственной и немедикаментозной терапии”, представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 03.03.01 – физиология и 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования обусловлена широкой распространенностью мигрени среди населения (14,5% по данным Всемирной Организации Здравоохранения), высоким уровнем нетрудоспособности и снижением качества жизни пациентов; экономическими потерями от затрат на обследование и лечение. Недостаточная эффективность лечения мигрени определяет необходимость детального изучения патогенеза этого заболевания, поиска новых средств и стратегий для купирования приступов и профилактической терапии.

Решение этих задач невозможно без проведения исследований на животных с использованием экспериментальных моделей мигрени, позволяющих проводить доклинический скрининг препаратов-кандидатов и изучать механизмы противоболевого действия различных лекарственных средств и немедикаментозных методов воздействия.

Учитывая важную роль тройничного нерва в механизмах формирования головных болей, адекватным и информативным способом оценки механизмов действия препаратов на модели мигрени у животных можно считать электрофизиологическую методику регистрации активности центральных нейронов тригемино-васкулярной системы, которая была использована автором в своем исследовании.

Поскольку экспериментальная часть диссертационного исследования Соколова Алексея Юрьевича выполнена с использованием модели мигрени у животных и посвящена решению задачи по изучению патофизиологии заболевания и апробации новых вариантов лечения, актуальность проделанной работы не вызывает сомнений.

Важной частью исследовательской работы Соколова Алексея Юрьевича является исследование роли центральной сенситизации в развитии орофациальных болевых синдромов. Представленная методика помогает проанализировать связи между развитием лицевых болей и первичных головных болей, таких как мигрень.

Экспериментальная модель головной боли может позволить исследовать действие различных медикаментозных препаратов, как уже имеющихся в клинической практике, так и новых средств.

Научная новизна работы заключается в выявлении нейрофизиологических маркеров центральной сенситизации. С помощью оригинального методического подхода автору удалось доказать, что в основе развития коморбидности головных и орофациальных болей могут лежать стойкие функциональные изменения клеток спинального ядра тройничного нерва. Впервые в условиях эксперимента на модели головной боли обнаружены потенциальные противомигренозные свойства у ранее не применявшихся двух лекарственных комбинаций, эффективность и безопасность одной из которых в качестве средства профилактики мигрени была продемонстрирована в пилотном клиническом исследовании.

Получены принципиально новые данные, объясняющие центральный нейрональный механизм противоболевого действия периферической нейростимуляции при головной боли.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы имеют фундаментальное и прикладное значение в развитии как исследований патофизиологии приступов мигрени, так и поиска новых вариантов ее лечения. Теоретическая значимость работы заключается в получении результатов, позволяющих уточнить патогенез мигрени и орофациальной боли, раскрыть нейрофизиологические механизмы действия медикаментозных и нефармакологических методов лечения. Использование экспериментальной модели центральной сенситизации чрезвычайно важно не только для понимания механизмов развития болевого феномена во время приступа мигрени, сопутствующих симптомов, таких как фото и фонофобия, аллодиния кожных покровов, но и для изучения влияния медикаментозных препаратов на данный процесс, что было успешно показано на примере введения кеторолака. Выявление двух комбинированных препаратов с вероятной антимигренозной активностью представляет существенный практический интерес.

Достоверность и обоснованность положений и выводов диссертации. Все представленные в диссертации данные были получены в ходе выполнения сложных электрофизиологических экспериментов с использованием соответствующей материально-технической базы. Высокий методический уровень, тщательно спланированный дизайн исследований, репрезентативные выборки и правильный способ статистического анализа результатов позволяют делать вывод о том, что представленные в работе данные являются достоверными. Положения, выносимые на защиту, и выводы полностью обоснованы и соответствуют полученным данным.

Общая характеристика работы. Диссертация представлена на 346 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, изложения полученных результатов исследований, общего заключения, выводов и списка литературы, включающего 1136 источников, из

них 33 - российские и 1103 - зарубежные. Текст работы проиллюстрирован 54 рисунками и 14 таблицами.

Во введении описывается актуальность темы работы, формулируются её цели и задачи, выносимые на защиту положения, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также приводятся сведения о собственном вкладе в исследование и апробации его результатов.

В обзоре литературы автор дает полное представление о современном состоянии изучаемой проблемы, описывает особенности клинической картины первичных форм головной боли, распространенность, социально-экономические аспекты и принципы терапии мигрени, нейрохимические и нейрофизиологические механизмы её патогенеза, а также приводит сведения о современных способах моделирования головных болей в экспериментах на животных.

В главе «Методы исследования» дана информация о лабораторных животных и их подготовке к эксперименту, методика электрического раздражения твердой мозговой оболочки, а также внеклеточного отведения и мониторинга активности исследуемых нейронов таламуса и спинномозгового ядра тройничного нерва. Представлены сведения о дизайне экспериментов, изучаемых фармакологических средствах и способах статистической обработки данных.

Глава «Сенситизация нейронов спинального ядра тройничного нерва как компонент патогенеза головных болей» посвящена описанию серии опытов по изучению изменений возбудимости нейронов тройничного комплекса в условиях формалин-индуцированного воспаления в наружных тканях головы. В главе представлены результаты собственных исследований о влиянии кеторолака на активность клеток тригемино-цервикального комплекса в состоянии сенситизации, вызванной химической стимуляцией твердой мозговой оболочки смесью провоспалительных медиаторов.

В главе «Модель тригемино-дуроваскулярной ноцицепции как способ изучения фармакодинамики антимигренозных препаратов с доказанной клинической эффективностью» автор приводит данные экспериментов по изучению механизмов противоболевого действия ненаркотического анальгетика метамизола и антиконвульсанта вальпроата на супраспинальном уровне центральной нервной системы.

В главе «Модель тригемино-васкулярной ноцицепции как способ скрининга препаратов с потенциальной антицефалгической активностью» представлены результаты преclinical оценки вероятной антимигренозной активности трех препаратов. По итогам проведенных экспериментальных серий автор делает вывод, что возможно проведение клинических исследований двух комбинированных препаратов, поскольку их применение лабораторным животным сопровождалось подавлением спонтанной и вызванной импульсной активности менингеально-чувствительных нейронов спинального ядра тройничного нерва.

В 6 главе представлены данные клинического исследования, посвященного изучению эффективности комбинации декстрометорфана и хинидина в профилактической терапии мигрени. Применение препаратов сопровождалось снижением частоты и выраженности приступов головной боли.

Глава «Модель тригемино-дуроваскулярной ноцицепции как инструмент изучения механизмов клинической эффективности немедикаментозных методов лечения первичных головных болей» содержит результаты опытов по изучению электростимуляций блуждающего и большого затылочного нервов на уровне тригемино-цервикального комплекса. Автор показал супрессивное действие нейромодуляции на возбудимость спинальных тригемино-васкулярных нейронов и сделал вывод, что этот факт может объяснять их клиническую эффективность.

В разделе «**Заключение**» автор оценивает наиболее значимые результаты работы и на их основе формулирует выводы, которые соответствуют представленным данным и выносимым на защиту положениям.

В целом, оформление диссертации не вызывает нареканий. Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации.

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях. Основные результаты исследования отражены в 48 научных работах, опубликованных в международных и отечественных журналах, в том числе 22 статьи – в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Замечания и вопросы.

При прочтении диссертации обращает на себя внимание, что список литературы содержит всего 33 русскоязычных источника и не включает работы оппонентов. Впрочем, это может быть связано со спецификой темы исследования и не влияет на общую положительную оценку диссертации.

Вопросы к автору:

1. Проводился анализ влияния комбинированных анальгетиков на экспериментальной модели мигрени и в клиническом исследовании. Комбинированные анальгетики (особенно имеющие в своем составе кофеин) при частом применении при мигрени могут вызывать головную боль, обусловленную злоупотреблением лекарственными средствами, что является большой проблемой в клинической практике. Почему для исследования были выбраны комбинированные препараты?
2. Электростимуляция затылочных нервов – сложный и инвазивный метод немедикаментозного лечения мигрени. Чем руководствовался автор, выбирая для изучения из всех использующихся при головных болях видов нейромодуляции именно этот?

Заключение


Диссертация Соколова Алексея Юрьевича «Нейрофизиологические механизмы патогенеза мигрени и антицефалгического действия средств её лекарственной и немедикаментозной терапии» по специальностям 03.03.01 – физиология и 14.03.06 – фармакология и клиническая фармакология является законченной научной квалификационной работой, выполненной с использованием современных методов исследования и содержащей новое решение актуальной проблемы – экспериментального изучения головной боли, имеющей важное значение для развития физиологии и фармакологии.

Учитывая актуальность темы и высокий методический уровень исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость полученных результатов, а также качество публикаций, считаю, что диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 01.10.2018), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Соколов А.Ю., заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 03.03.01-физиология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Руководитель Центра лечения головной боли

ООО «АВА-ПЕТЕР»,

доктор медицинских наук  Корешкина Марина Игоревна

« 21 »  2019

Адрес: 191186, Санкт-Петербург, Невский пр. 22-24, Лит А, пом. 50-Н

ООО «АВА-ПЕТЕР»

электронная почта: Koreshkina-MI@avaclinic.ru

тел. +7-921-316-46-08

 удостоверено  подписью: 

