

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.020.01 НА БАЗЕ
ФГБУН ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. И.П. ПАВЛОВА РАН ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 17 июня 2019 г. №13

о присуждении **Соколову Алексею Юрьевичу**, гражданину РФ, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Нейрофизиологические механизмы патогенеза мигрени и антицефалгического действия средств её лекарственной и немедикаментозной терапии» по специальностям 03.03.01 – физиология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, принята к защите 21 февраля 2019 г., протокол № 7, диссертационным советом Д002.020.01 на базе ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук», 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6, утвержден приказом Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки № 105нк-56 от 11.04.2012 г. с изменениями приказ 36/нк от 30.01.2019 г.

Соискатель Соколов Алексей Юрьевич, 1972 года рождения, диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Влияние баклофена и вальпроата на фоновую и вызванную электрическим раздражением твердой мозговой оболочки активность нейронов спинального ядра тройничного нерва» защитил в 2008 г. в диссертационном совете при Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова с присвоением степени кандидата медицинских наук (диплом № 071349 от 16 мая 2008г.), работает в должности научного сотрудника лаборатории кортико-висцеральной физиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН».

Работа 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 Российской академии наук, и доктор медицинских наук, профессор Эдвин Эдуардович Звартау, директор Института фармакологии им. А.В. Вальдмана и заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова.

Официальные оппоненты: Веселкин Николай Петрович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН», Спасов Александр Алексеевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Корешкина Марина Игоревна, доктор медицинских наук, руководитель Центра лечения головной боли клиники «Скандинавия» ООО «АВА-ПЕТЕР», дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», в своем положительном заключении, подписанном профессором кафедры нормальной физиологии и медицинской физики лечебного факультета, доктором биологических наук Сорокиной Наталией Дмитриевной и заведующим кафедрой фармакологии лечебного факультета, доктором медицинских наук, доцентом Заборовским Андреем Владимировичем указала, что диссертация Соколова А.Ю. является целостным, законченным научно-квалификационным трудом, выполненным автором самостоятельно на высоком методическом и научном уровнях.

Соискатель имеет 80 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 48 работ, из них опубликованных в рецензируемых научных изданиях из списка ВАК – 22. Работы общим объемом 36 п.л. посвящены

изучению в экспериментах на животных физиологии тригемино-васкулярной системы и нейрофизиологических механизмов действия различных фармакологических препаратов и нейростимуляционных методов с клинически доказанной или потенциальной антицефалгической активностью. Опубликованные данные получены лично соискателем или при его непосредственном участии.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Sokolov A.Y., Lyubashina O.A., Pantelev S.S., Chizh B.A. Neurophysiological markers of central sensitisation in the trigeminal pathway and their modulation by the cyclo-oxygenase inhibitor ketorolac // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30, № 10. – P. 1241-1249.
2. Lyubashina O.A., Sokolov A.Y., Pantelev S.S. Vagal afferent modulation of spinal trigeminal neuronal responses to dural electrical stimulation in rats // *Neuroscience*. – 2012. – Vol. 222. – P. 29-37.
3. Sokolov A.Y., Sivachenko I.B., Pantelev S.S., Lyubashina O.A. Blockade of 5-HT₃ receptors with granisetron does not affect trigeminothalamic nociceptive transmission in rats: implication for migraine // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2018. – Vol. 45. – P. 34-41.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Кульчицкого В. А., академика НАН Беларуси, доктора медицинских наук, профессора, руководителя Центра мозга, заместителя директора по научной работе Института физиологии НАН Беларуси; Кукушкина М. Л., доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии»; Мирзояна Р. С., заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»; Галагудза М. М., доктора медицинских наук, член-корреспондента РАН, директора Института экспериментальной

медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ; Маслюкова П. М., доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой нормальной физиологии с биофизикой ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; Белозерцева Ю. А., доктора медицинских наук, профессора кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ; Инюшкина А. Н., доктора биологических наук, профессора, заведующего кафедрой физиологии человека и животных ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»; Шварца Г. Я., доктора медицинских наук, профессора, директора по научно-медицинским вопросам ООО «Тева»; Хасановой Д. Р., заслуженного врача Республики Татарстан, доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Вальдман Е. А., доктора медицинских наук, профессора, заведующей отделом подготовки научно-педагогических кадров ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»; Лебедева В. П., заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора, научного консультанта ООО «Центр Транскраниальной Электростимуляции».

Все отзывы положительные. В отзывах обращается внимание на актуальность, а также теоретическую и практическую значимость выполненной работы. Подчеркивается научная новизна выполненного исследования. Критических замечаний в отзывах не содержится.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами высокого профессионального уровня в необходимой области знаний, а ведущая организация хорошо известна своей успешной работой в соответствующей отрасли науки.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея, уточняющая роль тригемино-васкулярной системы в патогенезе мигрени. Сформулирована оригинальная научная гипотеза о том, что триггерами сенситизации нейронов спинального ядра тройничного нерва, получающих афферентную информацию от твердой мозговой оболочки, являются очаги периферического воспаления не только интра-, но и экстракраниальной локализации, что раскрывает возможный механизм формирования коморбидности орофациальных и головных болей. Угнетение функциональной активности менингеально-чувствительных нейронов спинального ядра тройничного нерва и/или вентрального заднемедиального ядра таламуса можно рассматривать в качестве универсального нейрофизиологического механизма реализации терапевтического потенциала фармакологических и физиотерапевтических методов лечения мигрени, что должно учитываться при проведении доклинических изысканий в этой области. Доказана перспективность использования новых идей путем прямой трансляции экспериментальных данных по изучению комбинированного фармакологического агента декстрометорфан+хинидин в клиническую практику и получения позитивных результатов клинического исследования указанного препарата в качестве средства профилактики мигрени.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказано 5 положений, вносящих вклад в расширение представлений о физиологии тригемино-васкулярной системы, нейрональных процессах, обеспечивающих ноцицептивную трансмиссию в тригемино-таламическом пути и взаимодействие интра- и экстракраниальных афферентных входов на спинальном и супрасегментарном уровнях ЦНС, а также нейрофизиологических механизмах действия различных антицефалгических интервенций. Применительно к проблематике диссертации эффективно, т.е. с получением обладающих новизной результатов, использованы базовая

электрофизиологическая методика экспериментальных исследований и современное программное обеспечение сбора и обработки данных.

Изложены доказательства значения в патогенезе цефалгий сенситизации конвергентных нейронов спинального ядра тройничного нерва, развитие которой не только во многом определяет клиническую картину мигрени, но и является нейробиологической основой формирования коморбидности различных кранио-фациальных болевых синдромов. Раскрыта минорная роль 5-НТЗ-рецепторов в серотонинергическом модулировании тригемино-васкулярной ноцицептивной трансмиссии и впервые выявлен общий нейрофизиологический эффект вальпроевой кислоты и метамизола, заключающийся в подавлении спайковой активности нейронов вентрального заднемедиального ядра таламуса. Изучена связь фактов торможения функциональной активности нейронов тригемино-таламического пути под действием различных фармакологических препаратов и способов периферической электронеуромодуляции с клинической антицефалгической эффективностью указанных вмешательств. Проведена модернизация существующей электрофизиологической модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции, что позволило продемонстрировать широкий спектр возможностей данной методики.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработана и апробирована универсальная экспериментальная методика, которая может использоваться для проведения не только фундаментальных, но и прикладных исследований, в частности, для осуществления преклинического скрининга перспективных медикаментозных и нелекарственных способов терапии головных болей. Выявлены два препарата-кандидата для лечения мигрени, один из которых продемонстрировал свою эффективность в качестве превентивного антимигренозного средства в пилотном клиническом проекте. Полученные в ходе исследования результаты могут помочь в определении направлений

дальнейшего поиска новых фармакологических субстанций и физиотерапевтических подходов для лечения цефалгий.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что данные получены на сертифицированном оборудовании с использованием валидной экспериментальной нейрофизиологической модели головной боли. При сравнении авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике, установлено качественное совпадение полученных автором результатов с результатами других исследователей, представленными в независимых источниках по данной тематике. В исследовании использованы современные методики сбора и обработки исходной информации.

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии в получении исходных данных и научных экспериментах, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации экспериментальных данных, выполненных лично автором или при его участии, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

На заседании 17 июня 2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Соколов А.Ю. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человека, из них 18 докторов наук по специальности 03.03.01 – физиология и 5 докторов наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 23, против – нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор


Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор биологических наук

17 июня 2019 г.



 Дворецкий Д.П.

 Ордян Н.Э.