

УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО МГМСУ

им. А.И. Евдокимова

Минздрава России

чл. корреспондент РАН,

Заслуженный врач РФ,

доктор медицинских наук,

профессор

Янушевич О.О.

2019 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова на диссертацию 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 текущим недостатком экспериментальных работ как в области изучения патогенеза головных болей, в частности, мигрени, так и выяснения механизмов действия фармакологических и немедикаментозных интервенций, используемых в клинической практике для лечения этих заболеваний. При этом в подавляющем большинстве исследований, посвященных нейробиологии цефалгий, изучению участия в их патогенезе нейронов тригемино-таламического пути, имеющих важнейшее значение в трансмиссии и модуляции ноцицептивных сигналов от внутричерепных структур, уделяется недостаточно внимания. По-видимому, это связано со сложностью и трудоемкостью методов регистрации и анализа нейрональной активности, что само по себе делает любую проводимую в этой сфере работу весьма востребованной и предопределяет ценность полученных результатов. Очевидно по этой же причине на настоящий момент известно мало исследований, целью которых является изучение активности нейронов ядер тройничного комплекса в условиях развития сенситизации. Между тем, учитывая постоянное внимание ученых и клиницистов к роли этого процесса в развитии мигрени, экспериментальные работы такого рода представляют существенный интерес. И наконец, не вызывает сомнения практическая значимость трансляционных исследований на специальных моделях цефалгий различных лекарственных препаратов, как уже используемых для лечения мигрени, так и вероятных кандидатов на эту роль, поскольку они помогают понять механизм терапевтического действия или спрогнозировать

возможную клиническую эффективность тестируемых субстанций. Диссертационная работа Соколова А.Ю. представляет собой комплексное исследование всех перечисленных выше аспектов, что однозначно позволяет расценивать её как актуальную.

**Научная новизна исследования** состоит в установлении неясных до настоящего момента центральных нейрофизиологических механизмов патогенеза мигрени и определении конкретных нейрональных процессов, лежащих в основе терапевтического действия средств её медикаментозной и нелекарственной терапии. Автору впервые в рамках одной работы удалось показать весь спектр возможностей электрофизиологической модели головной боли, последовательная реализация которых позволила связать отдельные фрагменты исследования единой методической и логической нитью. Благодаря такому подходу впервые выявлен комплекс нейрофизиологических маркеров, объективно отражающих уровень ноцицептивной активации структур тригемино-таламического пути и процесс развития в них центральной сенситизации. Установлена роль последней в развитии коморбидности орофациальной патологии и головных болей. Определен один из механизмов антимигренозного эффекта вальпроевой кислоты и метамизола, который заключается в подавлении возбудимости сенсорных нейронов таламуса. Впервые получены экспериментальные данные, позволяющие позиционировать комбинированные препараты 2,4-дихлорбензоат калия + карбамазепин + кофеин и декстрометорфан + хинидин в качестве вероятных средств-кандидатов для лечения мигрени, при этом терапевтическая эффективность последнего подтверждена в открытом клиническом исследовании. Впервые показан нейрофизиологический механизм реализации антицефалгического действия периферической нейростимуляции – способа, использующегося в терапии фармакорезистентных первичных головных болей.

**Научно-практическая значимость** диссертационной работы Соколова А.Ю. заключается в расширении существующих представлений о нейрональных процессах, обеспечивающих ноцицептивную трансмиссию в тригемино-таламическом пути, и механизмах включения составляющих его структур в патогенез хронической головной боли. Полученные автором новые данные о функциональных свойствах нейронов тройничного комплекса и перестройках в них при развитии сенситизации вносят вклад в понимание особенностей функционирования тригемино-васкулярной системы в норме и при патологии и могут служить основой для дальнейшего развития исследований в области нейробиологии цефалгий и коморбидных им состояний. Продемонстрированные в работе эффекты вальпроевой кислоты и метамизола на таламическом уровне теоретически обосновывают их клиническое применение и дополняют современные представления о фармакодинамике этих препаратов. Экспериментально-клинические данные, полученные при изучении

антимигренозных свойств использованных в работе комбинированных препаратов, могут служить основанием для внедрения этих средств в схемы лечения мигрени. Представленные в диссертации сведения о влиянии электростимуляций большого затылочного и блуждающего нервов на ноцицептивную функцию тригемино-вазкулярной системы проливают свет на механизм их превентивного и анальгетического действия при головных болях и свидетельствуют в пользу дальнейшего применения этих нейростимуляционных методик в терапевтическом менеджменте цефалгий. Перспективным в научно-практическом плане представляется также предложенный автором нейрофизиологический критерий для оценки антимигренозного потенциала исследуемого фармакологического или нейростимуляционного воздействия и разработанный на его основании новый алгоритм поиска более эффективных способов лечения головных болей и их доклинического скрининга.

**Степень достоверности результатов и обоснованность положений и выводов.**

Достоверность представленных автором результатов не вызывает сомнений, поскольку они были получены в условиях тщательно спланированного дизайна экспериментов при достаточной репрезентативности выборок, с использованием адекватных поставленным задачам современных, объективных и информативных методических подходов, реализованных на высоком техническом и профессиональном уровне. Статистический анализ полученных результатов производился автором с помощью корректных непараметрических методов, выбор которых основывался на ненормальном характере распределения данных. Обращает на себя внимание тщательность проведенного статистического анализа и полное предоставление его результатов в тексте диссертации и в подписях к рисункам. Все выносимые на защиту положения основаны на результатах, полученных в ходе выполнения отдельных фрагментов исследования. Выводы соответствуют задачам исследования, обоснованно вытекают из полученных в диссертации экспериментальных данных и согласуются с основными положениями, выносимыми на защиту.

**Общая характеристика работы.** Диссертация А.Ю. Соколова представлена на 346 страницах текста, включая иллюстрации (54 рисунка и 14 таблиц) и список литературы из 1136 источников. Помимо стандартного введения работа содержит следующие основные разделы.

Обзор литературы (глава 1). Кратко описаны патогенез основных форм первичных головных болей, их эпидемиологические характеристики, социально-экономические аспекты и принципы терапии. Представлена анатомия тригемино-вазкулярной системы, обозначена роль тройничного нерва и сенситизации в развитии мигрени. Большое внимание

уделено не только нейрофизиологическим, но и нейрохимическим механизмам формирования цефалгий с подробным их представлением. Дана информация об экспериментальных моделях головной боли на животных, при этом в качестве наиболее информативной выделена используемая автором в работе электрофизиологическая методика, основанная на внеклеточном отведении импульсной нейрональной активности структур тригемино-таламического пути с помощью внеклеточных микроэлектродов.

Методы исследования (глава 2). Представлено описание операционной подготовки крысы - достаточно трудоемкой манипуляции, требующей от экспериментатора хорошей хирургической техники, аккуратности и элементарного внимания. Приведена схема электрофизиологической установки, которая при кажущейся простоте подразумевает большое количество специального электротехнического оборудования, требующего наличия определенных навыков при работе с ним. Необходимо также отметить высокую компьютеризацию исследовательского процесса, что вполне соответствует современным реалиям. Помимо этого в главе указаны параметры отбора нейронов для исследования, показан дизайн экспериментов, описаны способы обработки полученных результатов. Несомненный интерес представляет программа мониторинга и первичной оценки данных, позволяющая при произвольном определении порогов проводить трехуровневое разделение по амплитуде суммарной спайковой последовательности с отдельным построением перистимульных гистограмм для каждого уровня.

Результаты собственных исследований представлены в пяти главах (с 3-ей по 7-ую).

Третья глава посвящена изучению физиологии тригемино-васкулярной системы: показано изменение фоновой и вызванной электрическим раздражением твердой мозговой оболочки активностей нейронов спинального ядра тройничного нерва в условиях химически-индуцированной сенситизации. Доказана обратимость этого состояния под действием кеторолака, использующегося для купирования приступа мигрени, и продемонстрирована его роль в формировании сочетанных кранио-фациальных болевых синдромов.

В главе 4 представлены итоги исследования эффектов двух препаратов с богатым опытом их использования в терапии цефалгий - вальпроевой кислоты и метамизола - на спайковую активность нейронов вентрального заднемедиального ядра таламуса. Выявлено угнетающее влияние указанных фармакологических средств на возбудимость таламических клеток, что может объяснять успех их применения для лечения мигрени.

В пятой главе описаны результаты изучения на электрофизиологической модели мигрени трех препаратов, которые теоретически могли бы использоваться для лечения первичных головных болей: фиксированных комбинаций 2,4-дихлорбензоат калия +

карбамазепин + кофеин и декстрометорфан + хинидин, а также гранисетрона. При этом оба комбинированных препарата продемонстрировали способность подавлять возбудимость ноцицептивных нейронов тройничного комплекса, в то время как 5-НТЗ-антагонист гранисетрон во всем диапазоне исследуемых доз не оказывал заметного влияния на их активность.

Именно положительные результаты доклинического исследования средства декстрометорфан + хинидин послужили основанием для проведения его клинического испытания в качестве средства превентивной терапии у пациентов с мигренью, результаты которого изложены в главе 6. Было показано, что пероральное назначение этого препарата сопровождалось снижением частоты приступов головной боли и одновременным уменьшением их интенсивности без развития нежелательных реакций.

В главе 7 описаны результаты изучения механизмов антицефалгического действия двух способов периферической нейростимуляции, используемых в терапии лекарственно устойчивых цефалгий. Было установлено, что электрическая стимуляция большого затылочного или блуждающего нервов сопровождается угнетением возбудимости тригемино-васкулярных нейронов второго порядка, т.е. немедикаментозные способы лечения мигрени оказывают схожий с антимигренозными лекарственными препаратами эффект на процесс обработки ноцицептивных сигналов от интракраниальных образований на сегментарном уровне ЦНС.

В Заключении автор критически анализирует и обобщает полученных в ходе реализации исследования данные, сопоставляя их с данными литературы.

Диссертация завершается восемью выводами, списком используемых сокращений и обозначений, списком цитируемой литературы.

**Оценка оформления диссертации и автореферата.** В целом оформление диссертации производит хорошее впечатление. Работа написана правильным, понятным языком, читается с интересом. Она представляет собой единое целое, ее части логично связаны между собой. В главах с результатами исследований обращает на себя внимание разумный баланс текстовой информации и иллюстративного материала, облегчающего понимание написанного. Экспериментальные главы содержат разделы, в каждом из которых есть пункты «Методические дополнения» и «Обсуждение», конкретизирующие протокол представляемой серии опытов и объясняющие полученные результаты, соответственно, что существенно облегчает восприятие отдельных фрагментов диссертации, представляющих собой самостоятельные завершённые исследования. Все заимствованные сведения сопровождаются корректными ссылками на источники.

Автореферат соответствует требованиям ВАК РФ, изложен на 40 страницах, полностью соответствует содержанию диссертационной работы, отражает ее основные результаты, положения и выводы.

**Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах.** Материалы диссертационного исследования полностью опубликованы в открытой печати. По теме диссертации издано 48 печатных работ, включающих 22 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для докторских диссертаций, и 1 монографию. Полученный экспериментальный материал был представлен на 25 российских и международных научных конференциях, конгрессах и съездах.

**Рекомендации по использованию результатов работы.** Результаты диссертационной работы Соколова А.Ю. могут быть использованы в учебном процессе при изучении медико-биологических дисциплин студентами ВУЗов соответствующего профиля, а также в работе различных научно-исследовательских организаций, научно-производственных предприятий и фармацевтических компаний, занимающихся разработкой, доклиническим тестированием и внедрением лекарственных средств и способов немедикаментозной терапии головных болей.

**Вопросы и замечания.** Незначительные замечания относительно оформления диссертационной работы, например, избыточное количество ссылок на литературные источники, что затрудняет чтение, или нестандартизированный размер рисунков, не влияют на общее положительное впечатление после ее прочтения.

Вместе с тем хотелось бы получить ответы на следующие вопросы, возникшие при изучении диссертации:

1. Автор использовал модель тригемино-васкулярной ноцицепции, само название которой предполагает вовлечение сосудистого звена. Каковы механизмы, согласно современным представлениям, участия асептического нейрогенного воспаления сосудов мозговых оболочек в патогенезе мигрени.
2. По каким критериям производился выбор компонентов смеси провоспалительных медиаторов, использующихся для индукции центральной сенситизации.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа А.Ю. Соколова «Нейрофизиологические механизмы патогенеза мигрени и антицефалгического действия средств её лекарственной и немедикаментозной терапии» является целостным, законченным научно-квалификационным трудом, выполненным автором самостоятельно на высоком методическом и научном уровнях. Диссертация написана единолично, обладает внутренним единством, свидетельствует о высокой профессиональной подготовленности автора и содержит новые научные

результаты и положения, совокупность которых может быть квалифицирована как научное достижение, вносящее существенный вклад в теоретические основы физиологии и фармакологии и способствующее решению ряда актуальных для них прикладных задач.

По актуальности исследования, методическому уровню, объему, степени достоверности и новизны полученных результатов, обоснованности научных положений и выводов, по значимости для развития фундаментальной науки и решения прикладных задач, диссертационная работа А.Ю. Соколова соответствует требованиям к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, установленным в п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 01.10.2018), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 03.03.01-физиология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв подготовлен профессором кафедры нормальной физиологии и медицинской физики, доктором биологических наук Сорокиной Наталией Дмитриевной и заведующим кафедрой фармакологии, доктором медицинских наук, доцентом Заборовским Андрей Владимировичем. Отзыв обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры нормальной физиологии и медицинской физики и кафедры фармакологии лечебного факультета МГМСУ 13.05.2019 г., протокол N 13.

Профессор кафедры нормальной физиологии  
и медицинской физики лечебного ф-та МГМСУ,  
доктор биологических наук  
Москва, 119017, Старомонетный пер.д.5  
8-964-718-15-75

Н.Д. Сорокина

Заведующий кафедрой фармакологии лечебного  
ф-та МГМСУ, доктор медицинских наук, доцент  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1  
8(495)684-30-41

А.В. Заборовский

Подпись профессора Сорокиной Н.Д. и  
Зав. кафедрой Заборовского А.В.  
заверяю, Ученый секретарь МГМСУ,  
заведующий кафедрой госпитальной терапии №1  
лечебного факультета, заслуженный врач России,  
д. м. н. профессор



Ю.А. Васюк