

ОТЗЫВ

официального оппонента, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора **Веселкина Николая Петровича** 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 избранной темы. К настоящему времени сформировано представление об основных звеньях патогенеза первичных головных болей, к которым, в частности, относят мигрень. Предполагается, что важнейшую роль в этом процессе играет тройничный нерв: его афферентные волокна, иннервирующие интра- и экстракраниальные ткани, и стволовые сенсорные ядра, нейроны которых участвуют в контроле восходящего болевого потока. По этой причине изучение особенностей функционирования указанных клеток представляет несомненный интерес с точки зрения дальнейшего углубления знаний о механизмах формирования головных болей.

Лечение мигрени подразумевает не только купирование уже возникшего приступа, но и предотвращение его появления, для чего используются как медикаментозные, так и нелекарственные подходы. При этом механизм антицефалгического действия применяемых препаратов, равно как и нейростимуляционных методов, зачастую остается неясным, что требует проведения соответствующих экспериментальных исследований на профильных моделях головной боли у животных. Кроме того, существующие способы лечения мигрени не лишены недостатков, в связи с чем необходим поиск новых средств и стратегий антимигренозной терапии, в т. ч. на этапе доклинического скрининга. Осуществление такого рода исследований как раз и было предметом диссертационной работы А.Ю. Соколова, поэтому её актуальность не вызывает сомнений.

Целью рецензируемой работы явилось изучение на электрофизиологической модели мигрени центральных нейрональных звеньев патогенеза мигрени, а также нейрофизиологических механизмов действия лекарственных препаратов и нейромодуляционных методик для её лечения. Для достижения поставленной цели было определено пять задач, успешно выполненных в ходе проведения исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором вынесено на защиту пять положений, а результаты проведенного исследования суммированы в восьми выводах.

Положение 1 и первые два вывода касаются нейрофизиологических характеристик сенситизации менингеально-чувствительных тригеминальных нейронов второго порядка, возможных способах индукции этого состояния и его роли в генезе головной боли. Основанием для формулировки указанных положения и выводов послужили данные экспериментальных серий, изложенные в двух разделах главы 3. В частности, был выявлен комплекс фармакологически обратимых нейрофизиологических маркеров центральной сенситизации и определено значение экстракраниальных воспалительных очагов как причины усиления тригемино-вазкулярной ноцицептивной афферентации.

Положение 2 и вывод 3 основаны на результатах, изложенных в двух разделах четвертой главы, и указывают на то, что общим компонентом механизма антимигренозного действия вальпроевой кислоты и метамизола - препаратов, применяемых для профилактики и купирования головных болей - является угнетение активности нейронов вентрального задне-медиального ядра таламуса.

Положение 3 и соответствующие ему выводы 4,5,6 обоснованы экспериментальными и клиническими данными, представленными, соответственно, в пятой и шестой главах. Было продемонстрировано, что, в отличие от гранисетрона, не оказавшего существенного влияния на ноцицептивный процессинг в системе тройничного нерва, фиксированные комбинации 2,4-дихлорбензоат калия + карбамазепин + кофеин и декстрометорфан + хинидин проявили угнетающее действие в отношении активности нейронов спинального ядра тройничного нерва, что позволило автору предварительно позиционировать их как средства с потенциальными противомигренозными свойствами. Эта гипотеза была успешно проверена для комбинации декстрометорфан + хинидин в пилотном клиническом исследовании, в ходе которого на выборке из 33 пациентов с мигренью удалось установить, что ежедневный прием этого препарата сопровождается уменьшением частоты и интенсивности приступов головной боли.

Положение 4 и вывод 7 сформулированы на основе результатов экспериментов по изучению эффектов электростимуляции блуждающего и большого затылочного нервов на модели тригемино-дуровазкулярной ноцицепции, изложенных в первом и втором разделах главы 7, соответственно. Было выявлено, что указанная периферическая нейромодуляция приводит к значимому подавлению возбудимости центральных тригеминальных нейронов, следствием чего будет торможение проведения ноцицептивного сигнала от внутричерепных структур к соматосенсорным зонам коры.

Положение 5 и вывод 8 являются, по сути, интегративными и подводят общий итог исследованию в целом, суммируя представления, полученные при выполнении отдельных его фрагментов.

В целом, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные в диссертационном исследовании результаты можно оценить как достоверные. Основанием для данной оценки является продуманный дизайн работы, достаточный объем материала, современный методический уровень (электрофизиологические эксперименты), адекватные способы статистической обработки данных.

Работа характеризуется рядом новых фактов, научных положений и выводов. Так, впервые было доказано, что сенситизация нейронов спинального ядра тройничного нерва, вызванная персистирующим воспалением экстракраниальных тканей может облегчать проведение ноцицептивной информации с интракраниальных структур, в частности, с твердой мозговой оболочки. Это представляется чрезвычайно интересным моментом, поскольку такое наблюдение позволяет объяснить факт нередкого сочетания орофациальных и головных болей. Автором было продемонстрировано подавляющее влияние на активность таламических нейронов двух препаратов разных фармакологических классов, успешно использующихся в лечении головных болей, что позволило сделать вывод о наличии у них общего (универсального) нейрофизиологического механизма действия. Было впервые показано отсутствие значимой роли 5-HT₃-рецепторов в серотонинергическом контроле проведения ноцицептивной информации по тригемино-таламическому пути. В серии скрининговых экспериментов два комбинированных препарата оказали угнетающее влияние на возбудимость нейронов спинального ядра, на основании чего было сделано заключение о наличии у них вероятных антимигренозных свойств. В «клинической» части работы была впервые продемонстрирована эффективность и безопасность фиксированной фармакологической комбинации декстрометорфан+хинидин в качестве средства профилактики мигрени. Впервые было выявлено тормозное влияние электростимуляции периферических нервов, а именно блуждающего и большого затылочного, на активность клеток спинального тройничного ядра, на основании чего было выдвинуто

предположение, что указанный эффект может лежать в основе терапевтического действия этих способов нейромодуляции при лечении головных болей.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные вносят вклад в понимание физиологии тригемино-вазкулярной системы и центральных механизмов формирования цефалгий. Автором было успешно продемонстрировано, что электрофизиологическая модель тригемино-дуроваскулярной ноцицепции может успешно применяться как для изучения патогенеза головных болей, так и для исследования механизмов действия используемых в клинике антимигренозных вмешательств, равно как и в рамках доклинического скрининга, т.е. по разным научно-практическим направлениям. Выявленные в ходе работы нейрофизиологические механизмы действия уже используемых в лечении мигрени препаратов и нейростимуляционных методик можно рассматривать в качестве экспериментального обоснования их клинической эффективности. Итогом успешной трансляции данных эксперимента в реальную практику явились положительные результаты клинической апробации комбинированного препарата декстрометорфан+хинидин в качестве средства профилактики мигрени, что представляет большой практический интерес.

Общая характеристика работы. Оценка содержания работы, ее завершенности и оформления.

Работа составлена по четко сформулированному плану, основанному на анализе состояния проблемы, определении перспективного направления исследования, четкой формулировке цели и задач и разработке оптимального дизайна исследования.

Диссертация изложена на 346 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, пяти глав результатов собственных исследований с их обсуждением, заключения, выводов и списка литературы, который включает 1136 источников, в том числе 33 отечественных и 1103 иностранных авторов. Восприятие материала облегчают 54 рисунка и 14 таблиц.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы исследования, формулирует цель и задачи исследования, а также выносимые на защиту положения, описывает научную новизну, научно-практическую значимость и собственный вклад в работу, приводит данные об апробации результатов исследования.

В обзоре литературы (глава 1) автор описывает клинику, эпидемиологию и лечение мигрени, детально представляет роль нейроанатомических образований и нейромедиаторных систем в её патогенезе и приводит информацию о методах изучения

этого заболевания в экспериментах на животных Обзор отражает хорошую ориентированность автора в сфере его научных интересов, написан хорошим языком и полностью ориентирует читателя в современном состоянии проблемы, затрагиваемой в диссертации.

Во второй, «методической», главе приводятся сведения о подготовке животных к опыту, изучаемых фармакологических средствах и протоколах экспериментов. Автор подробно описывает используемую им нейрофизиологическую модель тригемино-дуроваскулярной ноцицепции, основанную на внеклеточной микроэлектродной регистрации спайковой активности нейронов тригемино-таламического пути. В отдельном подразделе главы рассмотрены данные о статистической обработке и использованных критериях значимости. Используемые статистические приемы и интерпретация полученных результатов не вызывают возражений.

В главах 3-7 представлены результаты собственных исследований:

- в третьей главе приводятся данные экспериментов по изучению функционирования нейронов спинального ядра тройничного нерва в условиях сенситизации, индуцированной различными химическими раздражителями. Эти результаты имеют важное значение для понимания механизма формирования мигрени и действия некоторых препаратов для её лечения;

- в главе 4 описаны итоги опытов по изучению на модели тригемино-васкулярной ноцицепции фармакодинамики вальпроевой кислоты и метамизола, используемых для лечения мигрени. Полученные результаты могут объяснять клиническую эффективность этих препаратов;

- в пятой главе представлены результаты опытов по доклиническому тестированию трех препаратов-кандидатов для терапии мигрени. Показано, что комбинированные средства 2,4-дихлорбензоат калия + карбамазепин + кофеин и декстрометорфан + хинидин, в отличие от 5-НТЗ-блокатора гранисетрона, оказывают тормозный эффект на возбудимость тригемино-васкулярных нейронов 2-го порядка, что позволило автору дать положительный прогноз успеху их применения у пациентов с мигренью;

- в главе 6 описаны позитивные результаты пилотного клинического исследования эффективности и безопасности комбинированного препарата декстрометорфан + хинидин в качестве средства профилактики мигрени;

- в главе 7 даны результаты экспериментов по изучению нейрофизиологического механизма действия электростимуляций блуждающего и большого затылочного нервов – способов периферической нейромодуляции, используемых для лечения лекарственно-устойчивых головных болей.

Каждый из разделов указанных глав начинается пунктом «методические дополнения», в котором конкретизируется дизайн определенной экспериментальной серии, и завершается обсуждением полученных результатов. Представленный материал в достаточной степени иллюстрирован хорошо читаемыми и понятными рисунками, облегчающими восприятие текстовой информации.

В заключении подводятся итоги выполненных исследований. Выводы соответствуют положениям, выносимым на защиту.

Публикация результатов

Материалы диссертации представлены в 48 научных работах, в том числе 22 статьях в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, имеется одна монография. Автореферат и опубликованные работы в достаточной степени отражают основные положения диссертации.

Замечания и вопросы

Существенных замечаний, влияющих на общую положительную оценку работы, нет. Тем не менее, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Автор называет используемую им экспериментальную методику как «модель тригемино-дуроваскулярной ноцицепции». Каково происхождение этого термина? Какие у этой модели сильные и слабые стороны?

2. Почему для вызова ответа нейрона используется электрическая стимуляция твердой мозговой оболочки? Какие преимущества этот вид стимуляции имеет перед механическим раздражением, являющимся по ряду параметров более физиологическим?

3. Автор демонстрирует в своих экспериментах нейрофизиологические маркеры сенситизации только нейронов спинального ядра тройничного нерва. Но указанные клетки являются компонентом тригемино-таламо-кортикального пути. Каковы признаки сенситизации нейронов тройничного узла и супраспинальных структур и каковы клинические проявления этого состояния?

Заключение

Диссертационная работа А.Ю. Соколова «Нейрофизиологические механизмы патогенеза мигрени и антицефалгического действия средств её лекарственной и немедикаментозной терапии» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение,

закключающееся в предложении концептуального подхода к пониманию патогенеза мигрени и нейрональных механизмов действия средств её лекарственного и немедикаментозного лечения, имеющее существенное значение для развития физиологии, фармакологии и клинической фармакологии. По актуальности темы, методическому подходу к решению поставленных задач, новизне полученных результатов, их научно-практической значимости и качеству публикаций 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, А.Ю. Соколов, заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 03.03.01-физиология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Научный руководитель

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова Российской академии наук

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Веселкин Николай Петрович



Веселкин

Адрес: 194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова Российской академии наук

e-mail: npves@yahoo.com

тел.: (812) 562-79-01

«23» мая

2019 г.



23.05.2019