

ОТЗЫВ официального оппонента
о диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Коптеловой Александры Михайловны
на тему: «Нейрофизиологические механизмы и нейромаркёры
активности эпилептогенных зон у пациентов с фармакорезистентной
эпилепсией - магнитоэнцефалографическое исследование»
по специальности 03.03.01 – «Физиология»

Актуальность исследования. Проблема диагностики и терапии эпилепсии у пациентов различных возрастных групп остается в центре клинических и экспериментальных исследований на протяжении многих десятков лет, и несмотря на совершенствование имеющихся и разработку новых диагностических и терапевтических стратегий и фармакологических агентов, не теряет медицинской и социальной значимости. Заболевание характеризуется высокой распространенностью в популяции и высоким уровнем инвалидизации, снижая качество жизни больного и его семьи. Фармакорезистентные формы эпилепсии составляют, по данным литературы, от 30 до 40% случаев заболевания, и в этом случае единственным на сегодня эффективным способом освобождения таких пациентов от приступов становится хирургическое вмешательство. Залогом успешности и/или минимизации рисков неблагоприятных исходов такого вмешательства является максимально точное определение зоны инициации приступов, однако имеющиеся в настоящее время в арсенале клиницистов методы нейровизуализации, неинвазивного и инвазивного энцефалографического исследования обладают целым рядом ограничений, и не всегда позволяют однозначно определить эпилептогенную зону. В этом контексте, поиск нейромаркёров активности локальной эпилептогенной зоны, включенной в общую «мультифокальную» активность эпилептогенной сети в мозге человека, составляет ключевую клиническую задачу при

фармакорезистентной эпилепсии, которая могла бы быть решена с применением магнитоэнцефалографии (МЭГ).

Исследования последних лет на животных моделях позволили глубоко продвинуться в понимании нейрофизиологических механизмов активности эпилептогенных зон, однако интеграция полученных данных в клиническую практику имеет определенные сложности, связанные с крайней редкостью МЭГ исследований пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в предприступном и приступном периодах. Поэтому важность диссертационного исследования А.М. Коптеловой, посвященного выявлению нейромаркёров, характеризующих активность зоны инициации приступов, открывающего новые перспективы в усовершенствовании имеющихся методов предхирургической диагностики эпилепсии и создании новых нейротехнологий, направленных на предотвращение приступов, не вызывает сомнений.

Цель исследования ясно сформулирована и посвящена изучению функциональной активности эпилептогенной сети и выявлению селективных нейромаркёров эпилептогенных зон мозга / зон инициации приступов в межприступном и предприступном периодах у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.

Задачи, поставленные автором, адекватны намеченной цели, раскрывают ее решение и полностью выполнены в ходе исследования.

В работе использован полный комплекс современных клинко-инструментальных методов обследования больных с фармакорезистентной эпилепсией, соответствующих поставленным задачам. Пациентам были проведены магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, неинвазивный и инвазивный видео-электроэнцефалографический мониторинг, магнитоэнцефалография (МЭГ) в межприступном и предприступном периодах. Следует подчеркнуть, что для отечественной клинической практики работа с применением МЭГ носит поистине пионерский характер.

Достаточный объем проведенных исследований (обследовано 117 пациентов в возрасте от 6 месяцев до 43 лет с диагнозом фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ) различной этиологии), четкая верификация диагноза фармакорезистентности согласно критериям Международной противоэпилептической лиги, 2010, обоснованный дизайн исследования с корректной группировкой больных с учетом поставленных задач, применение комплекса современных информативных методов исследования, тщательная многоплановая математическая обработка полученных данных определяют достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных автором в диссертации.

Научная новизна результатов исследования состоит в выяснении характеристик региональной электромагнитной активности, отличающих зону инициации приступов от зон ирритации, т. е. вторичных звеньев эпилептогенной сети, зависящих от «ядерной» зоны и не генерирующих эпилептическую активность после ее резекции или хирургического отсоединения. Изучение особенностей функционирования зоны инициации приступов / эпилептогенной зоны у людей с эпилепсией – перспективное направление развития нейрофизиологии человека.

Впервые получены данные о том, что особой чертой эпилептических разрядов, генерируемых зоной инициации приступов в межприступный период, является однонаправленное распространение эпилептических спайков из данной зоны неокортекса к другим зонам ирритации. Их опережающее возникновение в одной и той же зоне коры в диапазоне временных задержек от 10 до 50 мс, в отличие от обилия интериктальных спайков, является надежным (специфичность 80%) предиктором зоны инициации приступов. Полученные автором данные не противоречат представлениям о том, что генерация эпилептического спайка отражает тормозные механизмы, направленные на восстановление баланса Возбуждения/Торможения в эпилептической сети, и впервые

демонстрируют, что их работа может запускаться распространяющимся возбуждением, исходящим из зоны инициации приступов.

К числу приоритетных разделов диссертации относится изучение спонтанных гамма-осцилляций частотой 60–90 Гц, характеризующих переходный период от межприступной к приступной активности, которые могут детектироваться в суммарной электромагнитной активности мозга человека при неинвазивной регистрации. Выявлено, что резкое увеличение их мощности в МЭГ в предприступном периоде происходит как в зоне инициации приступа, так и, после короткой временной задержки, в другой / других зонах ирритации, расположенных в том же или в противоположном полушарии мозга. С учетом имеющихся экспериментальных данных, полученные данные впервые проливают свет на особую роль предприступного периода (до появления каких-либо клинических симптомов) в динамике развития эпилептического приступа у пациентов с эпилепсией.

Все вышеперечисленные результаты выполненного исследования имеют несомненную научную новизну.

Теоретическая и практическая значимость результатов работы А.М. Коптеловой несомненна и определяется тем вкладом, который полученные результаты вносят в понимание нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе функционирования эпилептогенной сети. Это имеет фундаментальное значение для понимания природы гомеостатического баланса возбуждения и торможения в здоровом и поврежденном мозге человека. Самостоятельную ценность представляют полученные доказательства возможностей МЭГ детектировать недоступные для ЭЭГ локальные межприступные и предприступные эпилептические паттерны, а также зависимости вероятности МЭГ-/ЭЭГ-детекции эпилептических спайков от расположения нейронных источников в различных регионах коры. Эти результаты меняют существующие представления о сравнительной региональной чувствительности двух основных

нейрофизиологических методов регистрации нейронной активности мозга человека, влияя на сферу их применения и интерпретацию результатов в фундаментальных и клинических нейрофизиологических исследованиях.

Особый интерес представляет раздел работы посвященный МЭГ-паттернам предприступного периода. Полученные в этом разделе данные о самостоятельном диагностическом значении переходного периода от межприступной активности к началу приступа для определения эпилептогенной зоны полностью соответствуют нейрофизиологическим представлениям об особых механизмах этого периода. Таким образом, рассматриваемое исследование имеет как фундаментальное, так и большое клиническое значение.

Диссертация с интересом читается, написана хорошим языком, построена по классическому плану, состоит из введения, четырех глав, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержит 11 таблиц и 41 рисунок. Основной текст диссертации изложен на 168 страницах. Список литературы содержит 289 наименований.

Во введении автор отражает актуальность избранной темы, убедительно обосновывает направление собственных исследований, представляет цель и задачи диссертации.

Обзор литературы включает анализ 289 источников 146 - зарубежной литературы, содержит анализ современных представлений о механизмах эпилептогенеза и современных подходов к локализации источников патологической активности, возможных структурных нарушениях, лежащих в основе фармакорезистентности, а также проблемах отбора пациентов – кандидатов на хирургическое вмешательство. Отдельно подробно излагаются современные взгляды на патофизиологические механизмы генерации и распространения эпилептической активности в структурах головного мозга, возможности локализации и моделирования ее источников, методические основы и диагностическую информативность МЭГ. Обзор информативен и интересен.

Во главе 2 подробно описана и обоснована методика проведенных автором исследований, регистрации и анализа данных МЭГ, сравнительной оценки диагностической информативности с видео-ЭЭГ, методика математической обработки полученных данных

Глава 3 посвящена результатам собственных исследований и состоит из 7 разделов, рассматривающих характеристики выборки, и результаты комплексного клиничко-нейрофизиологического обследования пациентов с ФРЭ, в том числе, перенесших хирургическое вмешательство. Приведенные многоплановые сопоставления клинических, электроэнцефалографических и МЭГ данных с проведением математического анализа убеждают в **достоверности полученных результатов и обоснованности сделанных выводов, положений, выносимых на защиту и практических рекомендаций.**

Глава 4, посвященная обсуждению полученных результатов, отражает глубокое понимание автором исследуемой проблемы, свидетельствует о владении большим объемом современных научных знаний, и придает работе несомненное фундаментальное значение, что открывает перспективные направления для дальнейших исследований.

Принципиальных замечаний по работе нет. Но, с позиций клинициста, при описании выборки хотелось бы более подробной характеристики обследованных групп пациентов, в частности, указания частоты приступов на фоне проводимой терапии, возраста инвалидизации, стажа заболевания на момент установления фармакорезистентности и показаний к прехирургическому обследованию.

Автореферат и 13 опубликованных работ полностью отражают основное содержание диссертации.

Вместе с тем, указанное замечание не умаляет значимости и достоинств диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации

соответствует паспорту специальности 03.03.01 – «Физиология» по биологическим наукам, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Коптелова Александра Михайловна вполне заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности «Физиология» (03.03.01).

Контактные данные:

Дегтярева Мария Григорьевна

Профессор кафедры неонатологии факультета дополнительного профессионального образования, доктор медицинских наук, Профессор РАН
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

Телефон рабочий: + 7(495)434-03-29,

Адрес эл почты рабочей:

14.01.08- Педиатрия

Дегтярева М.Г.

18 ноября 2019

Подпись Дегтяревой М.Г. удостоверено

