

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»

Диссертационное исследование Коптеловой А.М. посвящено анализу эпилептиформной активности методом магнитоэнцефалографии (МЭГ) у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ), кандидатов на хирургическое лечение, как взрослых, так и детей.

На сегодняшний день эпилепсия представляет собой одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний, разнообразной этиологии и патогенеза, которое поддается лечению. Тем не менее, традиционное фармакологическое лечение не всегда приводит к желаемым результатам и, примерно, в трети случаев остается неэффективным. Единственным способом помочь таким пациентам является радикальное удаление участка коры, ответственного за генерацию приступов — зоны инициации приступов/эпилептогенной зоны. Однако, несмотря на высокий уровень современных нейровизуализационных методов диагностики, определение этой зоны до сих пор несет в себе много нерешенных вопросов и трудностей. В связи с этим поиск специфических нейромаркёров активности эпилептогенной зоны представляется чрезвычайно важной задачей по сей день. Актуальность решения этой задачи для нейрохирургии эпилепсии трудно переоценить. Вместе с тем, исследование А.М. Коптеловой проливает свет и на одну из центральных проблем нейрофизиологии эпилепсии — механизмы формирования эпилептогенной сети и принципы функционального взаимодействия звеньев этой сети. Нужно подчеркнуть фундаментальное значение этой проблемы — ее решение необходимо для понимания нейрофизиологических механизмов синхронизации и распространения активности нейронных ансамблей не только в условиях патологии, но и в здоровом мозге. Перечисленные аспекты легли в основу диссертационной работы А.М. Коптеловой, что несомненно делает ее актуальной как в теоретическом, так и в практическом плане.

Реализованный в работе методический подход, с сопоставлением полученных данных на этапе предхирургической диагностики с результатами хирургического лечения представляет уникальную возможность верификации обнаруженных межприступных и приступных нейромаркёров активности эпилептогенной зоны.

В исследовании внимание автора было сфокусировано в большей степени на выделении локальной эпилептогенной зоны среди множественных звеньев эпилептической сети, формирующих зачастую ложную картину мультифокальной эпилепсии. При этом, избранный автором подход во многом основывается на современных знаниях о нейрофизиологических механизмах активности эпилептогенных зон, возникших благодаря нейронным исследованиям на животных моделях эпилепсии.

Несомненно новаторской чертой исследования является использование нового для России неинвазивного нейровизуализационного метода магнитоэнцефалографии. Приведенные в обзоре литературы физико-технические основы метода МЭГ и анализ его преимуществ и недостатков в сравнении с другими методами регистрации функциональной активности коры больших полушарий представляют самостоятельный интерес. На обширном материале сравнения успешности основных высокотехнологичных методов в аспекте их диагностической ценности для определения эпилептогенных очагов в мозге человека, автор приходит к обоснованным выводам об уникальных особенностях МЭГ как метода неинвазивной диагностики активности мозга человека. Особые черты метода МЭГ – чувствительность к высокочастотной электромагнитной активности мозга, высокое соотношение сигнала к шуму, точность реконструкции мозговых источников электромагнитных сигналов – позволили автору поставить новые задачи, малодоступные для рутинных методов диагностики. К их числу следует отнести выявления селективных нейромаркёров активности эпилептогенных зон в межприступном и предприступном периодах у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, имеющих несколько зон коры больших полушарий мозга, генерирующих обильную эпилептическую активность. Как правило, наличие т.н. «мультифокальной эпилепсии» служит основанием для отказа в хирургическом лечении. Вместе с тем, на основании обзора литературы, автор приходит к выводу о том, что у части таких пациентов, заключение о множественных эпилептогенных зонах становится результатом ошибочной предхирургической диагностики.

Успешное определение неинвазивных нейромаркёров единственной эпилептогенной зоны, могло бы расширить круг пациентов с ФРЭ – кандидатов на хирургическое лечение. В основу работы А.М. Коптеловой положена гипотеза о быстром распространении эпилептических разрядов, генерируемых эпилептогенной зоной, маскирующем их истинный источник в межприступном периоде. Вторая, ключевая для данной работы гипотеза относится к важности для диагностики подлинной эпилептогенной зоны короткого периода перед приступом. Именно в предприступном периоде резкое нарушение баланса торможения и возбуждения еще ограничено пределами эпилептогенной ткани и в гиперсинхронную активность еще не включились остальные, «здоровые», звенья эпилептогенной сети. В основной главе «Результаты» автор, основываясь на этих гипотезах, последовательно анализирует возможность выделения основных черты эпилептогенной зоны.

Следует особо отметить размер выборки пациентов, вошедших в исследование А.М. Коптеловой - 117 пациентов с ФРЭ в возрасте от 6 месяцев до 43 лет, наибольшую часть выборки составляли дети до 18 лет (68%). Нужно подчеркнуть, что по числу наблюдений это исследование стоит в первом ряду мировых работ, использующих МЭГ в нейрохирургии эпилепсии. Все пациенты, являлись кандидатами на хирургическое лечение и прошли комплекс исследований на этапе предхирургической диагностики, включающий многосуточный видео-ЭЭГ мониторинг, структурную МРТ, ПЭТ и ОФЭКТ. **Сорока** **пяти** пациентам было выполнено хирургическое лечение, результаты которого в дальнейшем позволили включить данные 35 пациентов с подтвержденной эпилептогенной зоной в ретроспективный анализ. Это дало возможность оценить достоверность и надежность выявленных нейромаркёров активности эпилептогенной зоны.

Одним из основных значимых результатов работы является апробация гипотетических нейромаркёров активности эпилептогенной зоны в межприступном периоде. В своей работе автор показала, что именно наличие устойчивого однонаправленного распространения наиболее надежно характеризует эпилептогенную зону. Тогда как, часто встречаемое в практике преобладание эпилептических спайков в одной из областей коры головного мозга, может возникать как в эпилептогенной зоне, так и вдалеке от нее, т.е. в области распространения. Тем самым отражая работу тормозных механизмов «здоровой» ткани. Конечно, наиболее оптимальным условием детекции активности эпилептогенной

зоны, среди множества звеньев эпилептогенной сети, остается анализ активности связанной с возникающим приступом, тем не менее применение выделенных специфических нейромаркёров активности в межприступном периоде позволяет сформировать гипотезу о локализации эпилептогенной зоны на основании межприступной активности. Особое клиническое значение этот подход к анализу имеет в тех случаях, когда при видимых клинических проявлениях приступа отсутствует убедительный электрографический компонент его начала.

Принципиально важным и отражающим новизну исследования на мировом уровне, является нацеленная регистрация и анализ приступной МЭГ. Специально стоит отметить необычный подход к анализу приступных данных, а именно периода, непосредственно предшествующего приступу. Данный подход использовался в ряде инвазивных электрографических исследований на пациентах, а также в исследованиях на животных моделях эпилепсии. Поэтому попытка автора неинвазивным методом детектировать переходное состояние мозга от межприступной активности к приступу является смелым решением, достойным уважения. Результаты такого подхода всецело оправдали себя, и подтвердили возможность неинвазивной регистрации локальной высокочастотной гамма-активности, возникающей в зоне инициации приступа, как механизма торможения и попытки нейронных ансамблей сдержать лавинное возбуждение в локальном участке коры. Эти результаты открывают новые возможности для изучения нейрофизиологических механизмов перехода к приступу с помощью неинвазивного метода.

Диссертация А.М. Коптеловой оформлена в классическом стиле и включает 4 основных главы (введение, методы, результаты и заключение). Работа содержит 41 иллюстрацию и 11 таблиц, полноценно характеризующих проведенное исследование. Основной текст диссертации изложен на 168 страницах. Список литературы содержит 289 наименований.

Обзор литературы в полной мере охватывает все аспекты диссертационного исследования А.М. Коптеловой, находящегося на стыке двух наук — биологии и медицины. В обзоре подробно рассмотрены существующие на сегодняшний день знания о механизмах эпилептогенеза и генерации приступов. Кроме того, большая часть обзора литературы посвящена сравнению методов МЭГ и ЭЭГ в том числе, в аспекте

диагностической эффективности методов при хирургическом лечении эпилепсии различной локализации.

Во второй главе подробно описана методика исследования, включающая: описание в полной мере процедуры регистрации и анализа МЭГ данных; описание разработанного автором специального подхода для проведения сравнения данных МЭГ и результатов видео-ЭЭГ мониторинга; методика проведения математической обработки предприступных данных МЭГ. Определенно стоит подчеркнуть преимущества примененного метода локализации источников корковой активности. Метод эквивалентного токового диполя с давних пор широко используют для локализации источников в ЭЭГ данных. В своей работе автор сообщает о применении мультидипольного моделирования методом эквивалентного токового диполя. Судя по приведенным иллюстрациям и результатам применения, этот метод предоставляет хорошие возможности моделирования и разделения множества источников, активных в узком временном интервале, тем самым позволяя анализировать пространственно-временное взаимодействие активности источников. Такой подход позволяет более точно распознать количество и локализацию источников, формирующих распределение магнитного поля зарегистрированного на поверхности головы. Кроме этого, дает возможность проследить распространение активности из одной области коры в другую, а также минимизировать ошибки одно дипольной локализации осуществляемой по суммарной единовременной электромагнитной активности нескольких источников.

Третья глава диссертации посвящена результатам исследования и включает 7 разделов. В эти разделы вошли: характеристика выборки; результаты проведенной предхирургической диагностики и последующего хирургического лечения; оценка сравнительной чувствительности ЭЭГ и МЭГ в межприступном и предприступном периодах с последующей верификацией примененного подхода по данным пациентов, прошедших хирургическое лечение; оценка вероятности обнаружения, чувствительности и специфичности гипотетических нейромаркёров активности эпилептогенной зоны в межприступном периоде, а также результаты применения вейвлет-анализа в оценке предприступной активностью с целью обнаружения локальной высокочастотной активности — нейромаркёра переходной активности коры головного мозга от межприступного состояния к приступному.

Применение адекватных методов сопоставления результатов МЭГ и ЭЭГ исследования и верификация всех полученных результатов по данным пациентов с подтвержденной хирургическим лечением и инвазивной электрокортикографией локализацией эпилептогенной зоны, бесспорно подтверждает достоверность полученных результатов исследования и свидетельствует о высоком методологическом уровне диссертации в целом.

Завершающая глава диссертации посвящена обсуждению полученных результатов исследования, и наглядно отражает осведомленность и понимание автора изучаемого ею предмета исследования и несомненное подчеркивает фундаментальное значение работы в целом.

Автореферат содержит все необходимые пункты и полностью отражает основное содержание диссертации. По результатам проведенного исследования опубликовано 13 научных работ, три из которых в рецензируемых изданиях, индексируемых базами Scopus, Web of Science и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.03.06 по специальности 03.03.01 - «Физиология».

Существенных замечаний к диссертации А.М. Коптеловой нет. Как пожелание, в виду наличия интереса и учитывая большой объём выборки, хотелось бы отметить возможность выделения особенностей нейромаркёров межприступной активности в зависимости от возраста и этиологии эпилепсии. Кроме того, было бы интересно попробовать детектировать феномен однонаправленного устойчивого распространения активности с помощью других математических методов анализа, например, анализа коннективности и д.р.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости 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 оппонента:

ФИО: Гнездицкий Виктор Васильевич

Должность, звание: Профессор, доктор биологических наук

Место работы и адрес работы: Волоколамское ш.80, НЦ неврологии, лаборатория клинической нейрофизиологии

Телефон рабочий: 8-985-156-23-06

Адрес эл почты рабочей:

Специальность, по которой защищена диссертация оппонентом 03.00.13 - «Физиология человека и животных»



22.11 2019

Подпись В.В. Гнездицкого заверено
Неможій секретарь ФГБНУ ИЧН

А.Н. Евдокименко



Еф- 22.11.19