

Отзыв

на автореферат диссертационной работы **Коптеловой Александры Михайловны** на тему **«Нейрофизиологические механизмы и нейромаркеры активности эпилептогенных зон у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией – магнитоэнцефалографическое исследование»**, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

В изучении нейрофизиологических механизмов работы поврежденного мозга исследование церебральной электрической активности у людей, страдающих эпилепсией, занимает особое место. В наибольшей степени это относится к фармакорезистентной форме эпилепсии (ФРЭ), когда единственным эффективным способом освобождения пациентов от приступов является хирургическое удаление эпилептогенной зоны мозга. В связи с этим выявление нейромаркеров, характеризующих активность зоны инициации приступов из совокупности зон эпилептической сети, представляется чрезвычайно важным в совершенствовании методов предхирургической диагностики эпилепсии. Наряду с этой важной в социально-диагностическом плане задачей, изучение закономерностей работы функциональной сети, генерирующей эпилептическую активность, важно для понимания механизмов синхронизации и распространения активности нейронных популяций в норме и патологии. Перечисленные моменты обуславливают актуальность представленной диссертационной работы А.М. Коптеловой, при выполнении которой автор в высшей степени сбалансировано и успешно решает эти задачи.

Используя уникальную возможность сопоставления полученных при дооперационном мониторинге нейрофизиологических данных в межприступном и предприступном периодах с результатами хирургического лечения пациентов с ФРЭ, автор концентрирует основное внимание на рассмотрении одного из наиболее важных моментов изучения механизмов эпилепсии - поиске маркеров активности локальной эпилептогенной зоны, включенной в общую «мультифокальную» активность эпилептогенной сети в мозге человека.

В отличие от подавляющего большинства работ, посвященных анализу церебральной активности при эпилепсии с использованием электроэнцефалографического метода (ЭЭГ), автор применяет магнитоэнцефалографию (МЭГ), обладающую большими возможностями в регистрации локальных высокочастотных спайков и колебаний (60-90Гц) активности мозга человека, а также лучшими, чем ЭЭГ, возможностями локализации источников эпилептических спайков. На основании сравнительного анализа ЭЭГ- и МЭГ- данных автор приходит к выводу о том, что использование МЭГ-метода

способствует повышению надежности выбора зоны инициации приступов из существующей совокупности зон эпилептической сети. При этом важно, что автор выделяет определенные зоны локализации эпи-фокусов, для которых разница в чувствительности МЭГ и ЭЭГ методов наиболее или наименее выражена.

Принципиально важными, отражающими новизну выполненной работы, можно считать выявленные автором отличия электромагнитной активности зоны инициации приступов от вторичных звеньев эпилептогенной сети, а также трактовка этих различий с позиций нарушения механизмов регуляции баланса возбуждения и торможения в эпилептогенной сети. В идентификации активности, генерируемой зоной инициации приступов, важную роль автор отводит однонаправленному распространению эпи-спайков из неё к вторичным зонам ирритации; их опережающее возникновение в определенном диапазоне временных задержек рассматривается в качестве надежного предиктора зоны инициации приступов.

Среди выделенных МЭГ-паттернов эпилептической активности бесспорный интерес представляет предложенное автором рассмотрение спонтанно возникающих ирритативных знаков перед началом приступа, как отражение усиления тормозных процессов, предшествующее усилению возбуждения во время приступа. В свете этих данных нам представляется возможным трактовать особенности поведения выделенного паттерна церебральной активности как отражение функционирования антиэпилептической системы мозга; функционирования, направленного на ослабление генерализации эпилептической активности в стремлении предотвратить наступление судорожного приступа.

Специально необходимо отметить высочайший методический уровень проделанной работы, а также широкое привлечение результатов экспериментальных работ, касающихся нейронных механизмов формирования эпилептической системы. Последнее находит отражение в обширном списке цитируемой литературы (около 300 работ). Большим достоинством работы, подчеркивающим убедительность полученных результатов, является то, что для верификации чувствительности и специфичности выявленных МЭГ-нейромаркеров эпи-паттернов привлечены данные электрокортикографии и результаты исходов хирургического лечения исследуемых пациентов.

Замечаний по существу работа не вызывает. В качестве пожеланий можно отметить следующие моменты:

1. В разделе «Методология и методы исследования» имело бы смысл уточнить нозологические формы заболевания исследуемых пациентов; были ли среди них лица, судорожные припадки которых являлись последствием перенесенной черепно-мозговой травмы, или являлись сопутствующим моментом развития опухолевого процесса в мозге.

Учет этих данных был бы полезен, прежде всего, в оценке топографических характеристик эпи-паттернов церебральной активности.

2. Кроме того, в перспективе изучения механизмов формирования эпилептиформных паттернов мозга интерес могло бы представлять уточнение специфики их проявления при право- и левостороннем расположения основного фокуса эпилепсии. Целесообразность проведения подобного анализа обусловлена данными ряда экспериментальных работ, а также результатами наших исследований пациентов с опухолевым поражением медибазальных отделов височной доли, показавшими неидентичность включения в эпилептогенез правого и левого гиппокампов.

Оценивая диссертационную работу в целом, надо отметить, что полученные в ней результаты позволяют существенно дополнить представления о нейрофизиологических механизмах, лежащих в основе функционирования эпилептогенной сети, в частности, запуска приступа. Особую актуальность это приобретает в случаях лобной эпилепсии, представляющей наибольшую трудность для ЭЭГ-диагностики. Выявленные в работе специфические нейромаркеры зоны инициации приступов у пациентов с мультифокальной эпилепсией имеют прямое прикладное значение. Их учет бесспорно должен способствовать улучшению качества предхирургической диагностики, а также уточнению контингента пациентов с данным заболеванием, которым может помочь хирургическое лечение.

Все отмеченные моменты позволяют сделать заключение, что диссертационная работа Коптеловой А.М. на тему «Нейрофизиологические механизмы и нейромаркеры активности эпилептогенных зон у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией – магнитоэнцефалографическое исследование» соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – «физиология», а также критериям определенным пп. 2.1.-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Таким образом, автор диссертации, безусловно, заслуживает присуждения искомой степени.

Доктор биологических наук, профессор,

Главный научный сотрудник
ФГБУН Институт высшей нервной
деятельности и нейрофизиологии РАН.

20 ноября 2019г.



Г.Н. Болдырева
(Г.Н. Болдырева)
Подпись т. *Болдыревой Г.Н.*
УДОСТОВЕРЯЮ
Зав. канц. ИВНД и НО *Кузнецова Т.Н.*