

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. проректора по науке и инновациям
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет»



Николай Иванович Репников

«10 ноября».....2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет») о научно-практической ценности диссертации Литвиновой Светланы Александровны «Разработка оригинальных противоэпилептических средств, сочетающих противосудорожные свойства с нейропротективным, прокогнитивным и анксиолитическим эффектами», представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Эпилепсия - хроническое заболевание нервной системы, одно из наиболее распространенных патологических состояний в мире, которым страдают свыше 65 млн. В Российской Федерации распространенность эпилепсии среди взрослого населения превышает 3 случая на 1000 обследованных. В последние годы число больных с эпилепсией значительно возрастает, в связи с увеличением травматизма, больных с нарушением мозгового кровообращения, инсультами, инфекциями, в том числе вирусными (гриппы, Covid -19), лихорадками, травмами, полученными при рождении, аутизмом, эндемичными заболеваниями и др. Высокий риск развития «сосудистой» эпилепсии выявляется у пациентов с хронической ишемией головного мозга. По данным разных авторов частота эпилепсии, развивающейся при сосудистой патологии головного мозга, колеблется от 5

до 35%, а у пациентов более старшего возраста эпилепсия, обусловленная сосудистой энцефалопатией, развивается более чем в 50% наблюдений.

Актуальность изучения эпилепсий и разработки средств лечения обусловлена тяжелой медико-социальной значимостью этих состояний не только для больного и его родственников, но и для общества в целом. У больных, с сохраняющимися приступами на фоне оптимизированной терапии стоимость лечения пропорциональна частоте и тяжести эпилептических приступов. Кроме экономической составляющей, которая бременем ложится не только на пациентов, но и на государство самый важный аспект остается качество жизни пациента и его социализация, что, в том числе, объясняется молодым возрастом пациентов (2/3 больных эпилепсией дебютируют в детском возрасте). По оценкам разных экспертных групп около 20 – 50 % больных эпилепсией в России со временем становятся инвалидами. Если на начальной стадии заболевания социальная дезадаптация обусловлена пароксизмальными феноменами, то при прогрессировании заболевания все большую значимость приобретают психические и когнитивные нарушения, которые, в свою очередь, могут усугублять припадки и снижать вероятность ремиссии от приема противоэпилептических препаратов.

Все выше изложенное делает диссертационную работу Литвиновой С.А. «Разработка оригинальных противоэпилептических средств, сочетающих противосудорожные свойства с нейропротективным, прокогнитивным и анксиолитическим эффектами» актуальной и представляющей научный интерес.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационном исследовании соискателем представлены оригинальные результаты спектра противосудорожной активности новых оригинальных соединений в рядах оксимов бензоилпиридина и дибензофурана и производных 4-фенилпирролидона. Разработанная

методология и подходы исследования позволили выявить особенности противосудорожного действия соединений-лидеров, установить их структурные «мишени» воздействия и наличие дополнительных нейрорепрессивных эффектов, включающих анксиолитический, ноотропный и нейропротективный. Впервые установлена зависимость выраженности противосудорожного эффекта соединений от стадий развития эпилептической системы (ЭС). Проведенный электрофизиологический (ЭЭГ) анализ действия лидерных соединений на первичные и вторичные детерминантные очаги в различных структурах головного мозга на хронической модели кобальтовой эпилепсии показал, что ГИЖ-298 устраняет разрядную активность на 2-х стадиях развития ЭС с преимущественным влиянием на ипсилатеральную кору и гипоталамус на 1й стадии развития и на контрлатеральную кору, гиппокамп и гипоталамус на 2й стадии развития. ЭЭГ мишенью для ГИЖ-290 является очаг эпилептической активности в гиппокампе, сформированный на 2й стадии развития ЭС. Показано, что ГИЖ-272 воздействует на очаги эпилептической активности в гипоталамусе на 1й стадии развития ЭС и в гиппокампе – на 2й.

Впервые установлены ЭЭГ паттерны развития постинсультной эпилепсии и исхода хронической ишемии мозга в модели глобальной ишемии мозга. Показано, что эпилептическая пароксизмальная активность мозга развивается в течение постишемического периода двумя волнами. Первая волна приходится на «острый» период ишемии, вторая появляется в восстановительный период ишемии с 28 суток, при этом изменяются лидирующие мозговые структурные мишени разрядной активности – в острый период кора, в восстановительный период - гипоталамус. Впервые выявлены различия в спектральной мощности дельта- и тета активности в постинсультный период с 1 по 28 сутки, которые отражают тяжесть инсульта и выживаемость животного. Показано, что соединение ГИЖ-272 восстанавливает спектральные характеристики биоэлектрической активности мозга после ишемии и предупреждает появление первой волны

пароксизмальной активности, что в совокупности с выявленными противосудорожными, цереброваскулярными, противоишемическими, антиоксидантными и нейропротективными свойствами способствует выживанию животного, защите от развития постинсультных нарушений, когнитивных и неврологических расстройств.

Впервые в исследовании установлена эпилептогенная роль нейронального сигнального MAP-зависимого киназного пути (ERK1/2 киназы) и дефицита D2 рецепторов в стриатуме в реализации судорог, вызванных электрошоком. Выявлены количественные изменения рецепторов (NMDA, mGluII, ГАМКА, ГАМКВ) и содержания нейрональных аминокислот тормозной и возбуждающих систем мозга в условиях судорог, вызванных пилокарпином и электрошоком. Установлены компоненты механизма реализации противосудорожного действия соединений: для ГИЖ-298 это способность снижать чрезмерно-активированную судорогами функциональную активность ERK1/2 киназ и дофаминергической системы, восстанавливать плотность D2-рецепторов в стриатуме и увеличивать уровни тормозных аминокислот (ГАМК, таурин, глицин), для ГИЖ-290 это способность увеличивать, сниженную судорогами, плотность ГАМКВ – рецепторов в коре.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Научно-практическая значимость результатов исследования обусловлена разработкой отечественных противоэпилептических препаратов нового поколения с широким спектром фармакологических эффектов, сочетающих противосудорожную активность с нейропротективным, противоишемическим действием и влиянием на когнитивные функции и эмоциональную сферу.

Полученные соискателем результаты могут послужить основанием для рекомендаций дальнейшего преclinical изучения соединения ГИЖ-298 в качестве средства лечения фокальной эпилепсии, эпилептического статуса,

в том числе рефрактерного, а также вторично генерализованных типов приступов с тревожными расстройствами; соединения ГИЖ-290 в качестве средства лечения парциальных судорог, ювенильной миоклонической эпилепсии с нарушением когнитивных функций; соединения ГИЖ-272 - для лечения постинсультной эпилепсии и сопутствующих постинсультных когнитивных и неврологических нарушений.

Новые соединения имеют преимущества перед известными противоэпилептическими препаратами первой линии и перспективу внедрения в лечебную практику.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа включает в себя следующие главы - введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и цитируемых литературных источников. Список литературы содержит 83 отечественных и 298 зарубежных источников. Диссертация изложена на 271 странице компьютерного текста, иллюстративный материал представлен 66 таблицами и 50 рисунками.

Во введении автором обосновывается актуальность темы диссертационной работы в связи со степенью разработанности научной проблемы, сформулированы цель и задачи исследования. В главе «Обзор литературы» представлено современное представление об эпидемиологии и этиологии эпилепсии, описаны основные патогенетические звенья развития эпилепсии, представлена актуальная классификация противоэпилептических препаратов и их механизмы действия. В главе «Материалы и методы» перечислены основные этапы исследования, приведены структурные формулы изучаемых соединений, перечислены используемые материалы, подробно описаны методология, методы и применяемые критерии при статистической обработке результатов.

Результаты исследований подробно представлены автором в 7-и главах диссертационной работы, наглядно проиллюстрированы большим количеством рисунков и таблиц. В главе «3» изучен спектр противосудорожных эффектов производных оксимов бензоилпиридина, дибензофуранона и производных фенилпирролидона в тестах антагонизма с коразолом и электрошоком, их возможные побочные эффекты и острую токсичность соединений. В результате были найдены лидерные соединения (ГИЖ-298, ГИЖ-290, ГИЖ-272 и ГИЖ-332), имеющие преимущества по активности и эффективности перед ПЭП первой линии и лучший профиль безопасности. В главе «4» изучены и установлены особенности спектра противоэпилептических эффектов соединения-лидера из ряда оксимов бензоилпиридина ГИЖ-298 на моделях хронической фокальной кобальт-индуцированной эпилепсии, генетически-детерминированной эпилепсии и на модели эпилептического статуса, установлен электрофизиологический механизм его действия и анксиолитические свойства. По выраженности противосудорожного эффекта ГИЖ-298 не уступает препарату сравнения вальпроевой кислоте на модели генетической эпилепсии и превосходит ее на моделях хронической фокальной кобальт-индуцированной эпилепсии и Эпи статуса, а по активности превосходит в 2 - 3 раза. Глава «5» посвящена изучению спектра противоэпилептических эффектов соединения-лидера из ряда 4-фенилпирролидона ГИЖ-290. В результате было установлено, что соединение ГИЖ-290, как и препарат сравнения леветирацетам, устраняет разрядную активность у крыс с развитой Эпи системой, при этом структурной мишенью обоих веществ является гиппокамп. ГИЖ-290, как и леветирацетам, но в значительно меньших дозах, устраняет эпилептическую активность в модели литий-пилокарпинового рефрактерного статуса, модели височной формы эпилепсии и обладает ноотропной активностью. Глава «6» раскрывает особенности спектра противосудорожных и нейрорепродуктивных эффектов соединений-лидеров из ряда оксимов дибензофуранона ГИЖ-272 и ГИЖ-332. Показано, что противосудорожные эффекты соединений ГИЖ-

272 и ГИЖ-332 зависят от стадии развития ЭС. ГИЖ-332 (10 мг/кг) на фокальной кобальтовой хронической модели эпилепсии устраняет Эпи активность в корковых структурах мозга крыс преимущественно на 2 стадии развития ЭС, тогда как ГИЖ-272 (40 мг/кг) оказывает влияние преимущественно на 1 стадии развития ЭС в гиппокампе и гипоталамусе. В «7» и «8» главе в условиях моделей церебральных патологий, хронической и острой гипоксий установлены противоишемические, нейропротективные, цереброваскулярные и антиоксидантные свойства ГИЖ-272, позволяющие прогнозировать у соединения возможное влияние на постинсультную эпилепсию. Для решения задачи автором изучено развитие пароксизмальной активности в постишемический период в течение 4х недель после создания глобальной ишемии и выявлено защитное действие ГИЖ-272 в отношении появления пароксизмальной активности в «ранний» период ишемии. Используемый автором анализ спектральных характеристик выявил взаимосвязь между дельта- и тета-спектром активности и тяжестью инсульта. Установлено, что ГИЖ-272 восстанавливает спектральные характеристики ЭЭГ крыс после глобальной ишемии и способствует выживанию животных, защите от развития тяжелых неврологических нарушений и когнитивного дефицита. В главе «9» представлены результаты исследования компонентов механизма действия соединений лидеров с использованием вестерн-блот анализа, радиолигандного метода анализа и ВЭЖХ/ЭД анализа, установлены их нейрорецепторные и нейромедиаторные мишени воздействия.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает основное содержание диссертационного исследования, соответствует разделам диссертации, ее цели, выводам и положениям, выносимым на защиту.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 62 работы, в том числе 31 статья в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из них 27 статей в журналах, индексируемых в Web of

Science и Scopus, 10 статей в журналах, индексируемых РИНЦ, и 18 тезисов. Получены 3 патента на изобретение.

Рекомендации по использованию выводов и результатов диссертационной работы

Изучение особенностей спектров фармакологической противэпилептической активности, механизмов действия и определение таргетных структурных «мишеней» действия новых соединений и базовых классических противэпилептических препаратов на различных моделях эпилепсии и различных стадиях формирования эпилептической системы в эксперименте позволит прогнозировать особенности их клинического применения. Представляется возможным учитывать результаты диссертационного исследования Литвиновой С.А. об эффектах и механизмах действия ГИЖ-298, ГИЖ-272 и ГИЖ-290 при дальнейших доклинических исследованиях для терапии различных типов приступов с сочетанными тревожными, когнитивными и нейродегенеративными расстройствами.

Полученные соискателем результаты могут послужить основанием для рекомендаций дальнейшего преclinical изучения соединения ГИЖ-298 в качестве средства лечения фокальной эпилепсии, эпилептического статуса, в том числе рефрактерного, а также вторично генерализованных типов приступов с тревожными расстройствами; соединения ГИЖ-290 в качестве средства лечения парциальных судорог, ювенильной миоклонической эпилепсии с нарушением когнитивных функций; соединения ГИЖ-272 - для лечения постинсультной эпилепсии и сопутствующих постинсультных когнитивных и неврологических нарушений.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Литвиновой Светланы Александровны «Разработка оригинальных противэпилептических средств, сочетающих противосудорожные свойства с нейропротективным, прокогнитивным и анксиолитическим эффектами» является законченной научно-

квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области фармакологии, клинической фармакологии, неврологии и медицины в целом - обоснована разработка новых отечественных препаратов для лечения пациентов с различными типами судорог в сочетании с тревожными и когнитивными расстройствами, постинсультными изменениями.

Диссертационная работа полностью отвечает критериям докторской диссертации, определенным «Положением о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (п.п.9-11 и 13-14), а Светлана Александровна Литвинова заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ». Протокол №6 от 07.11.2023 года.

Директор НИИ Фармакологии живых систем,
заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»),
доктор медицинских наук, профессор

Михаил Владимирович Покровский

Личную подпись удостоверяю Ведущий специалист по кадрам департамента управления персоналом	Покровского М.В.
	« 10 » НОЯБРЯ 20__ г.