

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Лебедевой А.В. на диссертационную работу 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

Эпилепсия – одно из наиболее тяжелых заболеваний нервной системы, приводящее к серьезным осложнениям и последствиям в виде снижения трудоспособности, социальной дезадаптации, инвалидизации и даже преждевременной смертности больных. В результате проблема из медицинской становится общественной и социально-экономической.

По данным Минздрава России общая заболеваемость эпилепсией за последние годы составляет 205 на 100000 взрослого населения, при этом 17 человек из них - это новые случаи регистрации (www.demoscope.ru/weekly/2019/0837/biblio05.php). Крупномасштабные многоцентровые эпидемиологические исследования в 16 регионах нашей страны показали, что стандартизованная распространенность эпилепсии в Российской Федерации составляет 3 на 1000 взрослого населения (0,3%) (Гусев Е.И., Гехт А.Б., 2015). Установлено также, что среди больных эпилепсией инвалидность составляет более 50%, что в 7 раз превышает общую инвалидность в стране. Вместе с тем около 14% пациентов вовсе не получали лечение, а те, которые лечились не всегда получали достаточные дозы и обоснованные комбинации противоэпилептических препаратов и очень редко новые современные препараты. Несмотря на появление новых возможностей в лечении приступов по современным данным, уровень отсутствия приверженности пациентов лечению составляет 29-39%. Такие же

результаты отмечают в настоящее время и в других экономически развитых странах. Таким образом, низкий уровень достижения ремиссии в нашей стране и сохранение приступов у 60-80% пациентов связан преимущественно с этими факторами (Гусев Е.И., Авакян Г.Н., 2014).

Наиболее тяжким бременем для общественного здравоохранения в России (~75% расходов от общей суммы затрат на эпилепсию в год) приходится на лечение больных с фармакорезистентной эпилепсией. Это связано как с прямыми медицинскими расходами (частые посещения врачей, госпитализации, обеспечение лекарствами, медицинским уходом и др.), так и непрямыми потерями, связанными со снижением трудоспособности, инвалидизацией этих больных.

Нужно отметить, что до настоящего времени в России отсутствуют отечественные оригинальные противозепилептические препараты, назначаемые в режиме монотерапии, и все основные препараты закупаются за рубежом.

Поэтому актуальность темы диссертационного исследования Литвиновой Светланы Александровны определяется с одной стороны запросом современной неврологии к получению новых противосудорожных средств, с другой стороны их разработкой.

Целью исследования Литвиновой С.А. стала разработка препаратов нового поколения для лечения эпилепсии, сочетающих противосудорожное, нейропротективное и нейропсихотропное действие.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые дана оценка эффективности, возможных побочных эффектов и острой токсичности новых оригинальных соединений трех химических рядов - производных оксимов 3- и 4-бензоилпиридина, оксима дибензофурана и производных 4-фенилпирролидона. Впервые проведена оценка результативности соединений лидеров (ГИЖ-298, ГИЖ-290, ГИЖ-272 и ГИЖ-332) в условиях различных моделей эпилепсии, включающих:

хроническую фокальную эпилепсию с билатеральной вторичной генерализацией (кобальтовая модель), первично-генерализованную модель (бемегридовая модель), генетическую модель эпилепсии (линия крыс Крушинского-Молодкиной), эпилептический статус (гомоцистеин-индуцированный), пилокарпин-индуцированную модель эпилепсии (модель височной эпилепсии), литий-пилокарпиновую модель (модель рефрактерной эпилепсии). Определены особенности противосудорожной активности лидерных соединений. Исследованы электрофизиологические механизмы реализации противосудорожного действия новых соединений и известных противоэпилептических препаратов.

Проведен электрофизиологический анализ механизма их противосудорожного действия на первичные и вторичные детерминантные очаги в различных структурах головного мозга на модели кобальтовой эпилепсии. Впервые в модели кобальтовой эпилепсии показано, что таргетной структурой-мишенью для ГИЖ-290, как и для препарата сравнения леветирацетама, является гиппокамп – одна из ведущих структур эпилептической системы, что, по-видимому, определяет его эффективность при пилокарпин- и литий-пилокарпин вызванных судорогах (модель височной эпилепсии и рефрактерной эпилепсии). При этом противосудорожный эффект соединения ГИЖ-290 и леветирацетама (в хронической кобальтовой эпилепсии) выявляется у крыс с развитой эпилептической системой - на 2-й стадии развития. В то время как эффект ГИЖ-298 проявляется, как в начальной, так и в стабильной стадиях развития эпилептической системы через ингибирующее влияние на корковые очаги (преимущественно на «зеркальный» очаг) эпилептической активности, гиппокамп и гипоталамус, что, возможно, является определяющим в его способности подавлять эпилептический статус. Действие вальпроевой кислоты направлено преимущественно на эпилептические очаги, сформированные в ипсилатеральной коре (на стороне аппликации кобальта) и в гипоталамусе. Установлено, что влияние ГИЖ-272, соединения

сочетающего противосудорожное и противоишемическое действия, направлено на гипоталамус и гиппокамп, а действие ГИЖ-332 – на кору головного мозга. Доказано, что электрофизиологические механизмы реализации противоэпилептического действия новых соединений зависят от стадии развития эпилептической системы.

Впервые при использовании спектрального анализа выявлены различия в ЭЭГ спектре дельта- и тета-активности на первые и последующие сутки ишемии, прогнозирующие гибель или выживание животных. Выявлено, что ГИЖ-272 устраняет постишемическую пароксизмальную активность и спектральные нарушения, ведущие к эпилептизации мозга и появлению постинсультной эпилепсии, и имеет преимущества перед леветирацетамом. С помощью морфогистологического исследования доказан нейропротективный эффект ГИЖ-272 на срезах гиппокампа и коры больших полушарий у животных с глобальной ишемией мозга, что, связано с выявленными у соединения противоишемическими, противогипоксическими и цереброваскулярными свойствами.

Впервые проведен анализ компонентов механизма противосудорожного действия новых соединений в условиях судорог. Установлено участие ERK 1/2 киназ в механизме противосудорожного действия ГИЖ-298 в условиях судорожной модели и участие D2 рецепторов, входящих в «антиэпилептическую» систему мозга, дисбаланс которых выражен у больных эпилепсией. Определены различия в механизме противосудорожного действия ГИЖ-290 и леветирацетама: для ГИЖ-290 рецепторной мишенью является ГАМК_B, а для леветирацетама ГАМК_A рецепторы.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Работа С.А. Литвиновой имеет научно-практическое значение, так как будет способствовать появлению противоэпилептических препаратов нового поколения, сочетающих противосудорожное, нейропротективное и

нейропсихотропное действие, и, как следствие, дальнейшему совершенствованию лечения больных эпилепсией.

Выявление механизмов действия и определение структурных «мишеней» действия соединений на различных стадиях формирования эпилептической системы и особенностей спектров противоэпилептической активности в различных моделях эпилепсии, позволят прогнозировать дальнейшую преκлиническую направленность исследований для соединений и особенности клинического применения в будущем.

Полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейшего расширенного преκлинического изучения соединений ГИЖ-290, ГИЖ-298 и ГИЖ-272 в качестве потенциальных средств лечения эпилепсии и пароксизмальных состояний.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработаны дизайн, программа и методология исследования, самостоятельно проведены исследования с использованием моделей по изучению противоэпилептиформной, нейропротективной, противоишемической, нейропсихотропной активностей. Лично разработан метод оценки соединений, используемых для лечения постинсультной эпилепсии.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования С.А. Литвиновой не вызывает сомнений, так как они получены на большом экспериментальном материале и анализированы современными статистическими методами.

Работа базируется на большом количестве используемых методов и моделей эпилепсии, а также поведенческих методик и моделей церебральных патологий, что позволяет изучить особенности противосудорожных, нейропротективных и нейропсихотропных эффектов лидерных соединений и

сделать полностью обоснованные выводы и практические рекомендации, закономерно вытекающие из полученных результатов, отражающие содержание диссертационной работы и отвечающие поставленным задачам исследования.

По теме диссертации получены 3 патента и опубликована 41 статья и 18 тезисов, в том числе 31 статья в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК (из них 27 – в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus) и 10 статей в журналах, индексируемых РИНЦ.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 271 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов экспериментальных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы.

Работа иллюстрирована 66 таблицами, 50 рисунками.

Работа является завершенным научно-квалификационным трудом, в целом написана хорошим языком; научные термины автором употребляются корректно. Литературный обзор написан на основе анализа 83 отечественных и 298 зарубежных источников и посвящен вопросам эпилептогенеза, основным патогенетическим механизмам развития эпилепсии, фармакологии противосудорожных средств.

Используемые в процессе исследования материалы и применяемые методы достаточно подробно описаны в главе «Материалы и методы». В последующих 7-и главах представлены результаты исследования. Автор обосновывает выбор лидерных соединений и дает спектр их фармакологических противоэпилептических и нейропсихотропных эффектов, позволяющих прогнозировать перспективы дальнейшей разработки в качестве препаратов для индивидуальной фармакотерапии с учетом особенностей эпилептической системы пациента, воздействия на структуры мозга, генерирующие эпилептическую активность, а также на

сопутствующие коморбидные заболевания. В заключении автором обсуждаются полученные в процессе экспериментального исследования результаты. Выводы и практические рекомендации соответствуют полученным в ходе исследования результатам, логичны.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертации не имеется. Все дискуссионные вопросы были решены с диссертантом в личной беседе в ходе ознакомления с работой. Однако имеется один вопрос, который касается трансляционности используемых экспериментальных моделей с клиникой:

- 1) Каким образом можно перенести полученные данные в эксперименте на клинику эпилепсии?

Заключение

Диссертационная работа Литвиновой Светланы Александровны на тему «Разработка оригинальных противэпилептических средств, сочетающих противосудорожные свойства с нейропротективным, прокогнитивным и анксиолитическим эффектами» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором нейрофизиологического и экспериментального изучения эффективности, спектра и механизмов действия, а также структурных «мишеней» воздействия новых соединений, разработаны теоретические положения о потенциальных препаратах нового поколения, сочетающих противосудорожное, нейропротективное и нейропсихотропное действие, что можно рассматривать как крупное научное достижение в области фармакологии, клинической фармакологии и медико-биологических наук в целом.

По актуальности, научной новизне, научно-методическому уровню, теоретической и практической значимости, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в работе, их

достоверности, публикациям работа соответствует требованиям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а Светлана Александровна Литвинова заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры неврологии; нейрохирургии
и медицинской генетики ФГАОУ ВО "Российского национального
исследовательского медицинского
университета имени Н.И. Пирогова" МЗ РФ

Лебедева Анна Валерьяновна

Подпись Лебедевой А.В. заверяю

Ученый секретарь ученого совета
ФГАОУ ВО "Российского национального
исследовательского медицинского
университета имени Н.И. Пирогова" МЗ РФ
к.м.н., доцент



О.М. Демина

20.12.2023