

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Котова Алексея Сергеевича на диссертацию Авакяна Георгия Гагиковича «Клинико-нейрофизиологическое изучение патогенетических «мишеней» воздействия современных противосудорожных препаратов», представленную к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по двум специальностям: 14.01.11- нервные болезни и 14.03.06-фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы

Эпилепсия – одно из наиболее часто встречающихся неврологических расстройств, как у взрослых, так и у детей, она занимает 3-е место среди неврологических заболеваний и является важной междисциплинарной проблемой.

В России 14,17% пациентов с эпилепсией не получали лечения, а те, которые лечились – не всегда получали достаточные дозы и обоснованные комбинации противосудорожных препаратов (ПЭП) и очень редко (5%) – новые современные препараты. Таким образом, низкий уровень достижения ремиссии в нашей стране (15%) и сохранение приступов у 60–80% пациентов связан преимущественно с этими факторами. В настоящее время накоплен достаточный научный материал, с высокой степенью доказательности подтверждающий эффективность отдельных ПЭП в краткосрочных и среднесрочных исследованиях. Однако исследования в условиях реальной клинической практики чаще имеют характер ретроспективного анализа. Недостаточно проанализированы результаты долгосрочных сравнительных проспективных наблюдений в условиях первичного звена здравоохранения, что может иметь значение в интеграции полученного опыта в реальную амбулаторную практику с персонализацией лечения. Оптимизация и совершенствование лечения пациентов с эпилепсией требует более углубленного экспериментального изучения наиболее уязвимых «патогенетических мишеней» этого заболевания. В этой связи одним из основных путей совершенствования лечения является разработка «мишень-ориентированных» лекарственных средств с использованием нанотехнологий. Использование нано-форм противосудорожных субстанций с возможностью прямой доставки препаратов в эпилептогенный очаг может в значительной степени оптимизировать лечение.

Поэтому диссертационное исследование Авакяна Г.Г., посвященное клиническому, нейрофизиологическому и экспериментальному изучению эффективности, спектра действия и патогенетических мишеней современных противосудорожных препаратов и их комбинаций, а также разработке новых технологий, направленных на оптимизацию лечения пациентов с фармакорезистентными формами фокальной эпилепсии, является несомненно актуальным с научно-практической точки зрения.

Научная новизна и практическая значимость полученных автором диссертации

результатов

Повышение эффективности лечения пациентов с эпилепсией, в том числе за счет подбора оптимальных схем терапии ПЭП представляет собой одну из самых актуальных задач современной эпилептологии. В докторской диссертации Авакяна Г.Г. впервые с целью оптимизации лечения параллельно исследованы электрофизиологические механизмы реализации противосудорожного действия ПЭП на патогенетические звенья эпилепсии. Проведен электрофизиологический анализ механизма действия новых противоэпилептических препаратов на первичные и вторичные детерминантные очаги в различных структурах головного мозга на модели кобальтовой эпилепсии. Впервые на модели фокальной кобальт-индуцированной эпилепсии показано, что таргетной структурой-мишенью леветирацетама является гиппокамп – одна из ведущих структур эпилептической системы, что, по-видимому, определяет его эффективность при резистентных судорожных состояниях, в то время как эффект препаратов вальпроевой кислоты проявляется через ингибирующее влияние на корковые очаги эпилептической активности и гипоталамус, что, возможно, является определяющим в их способности подавлять эпилептический статус. Впервые при использовании когерентного анализа показано, что лакосамид вызывает ослабление межцентральных корково-гиппокампальных связей и структурными мишенями действия лакосамида являются кора и гиппокамп. Установлено, что влияние карбамазепина направлено в первую очередь на доминантную структуру мозга; действие ламотриджина – на кору головного мозга, а основной мишенью действия топирамата оказались контралатеральная кора. Впервые при использовании принципиально нового нанотехнологического подхода к созданию ПЭП с целенаправленной транспортной доставкой через гематоэнцефалический барьер получено и изучено новое вещество - мексидол -PLGA-лецитин, которое имеет существенные преимущества по сравнению с мексидолом в субстанции по спектру эффектов, в том числе по влиянию на вторично-генерализованные судороги на модели эпилептического статуса. Впервые доказано, что электрофизиологические механизмы реализации противоэпилептического действия нового соединения Бепродон зависят от стадии развития эпилептической системы и направлены на детерминантные очаги, а именно: на первой стадии развития эпилепсии мишенями действия Бепродона являются корковые, а на второй стадии – подкорковые очаги. В диссертации Авакяна Г.Г. сформулированы предложения этапности назначения ПЭП в зависимости от формы и длительности течения эпилепсии, а также от звена системы здравоохранения, на котором оказывается помощь пациентам.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

●Обоснованность выводов и практических рекомендаций диссертационной работы не вызывает сомнений, что подтверждается достаточным объемом собранного и проанализированного материала: за период 2011–2019 гг. были проанализированы клинические данные 1815 пациентов, из них 910 пациентов в возрасте 18-70 и более лет с верифицированным диагнозом эпилепсии различной этиологии были включены в исследование.

Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 4–5 лет и включало 2–4 осмотра в год с кратностью 1 раз в 3–6 месяцев. В экспериментальной части работы применялись различные модели эпилепсии у лабораторных животных.

В ходе выполнения исследования проводилась оптимизация терапии ПЭП, в экспериментальной части – изучение эффективности инновационных нано-частиц лекарственных препаратов на моделях эпилепсии *in vivo*.

Дизайн исследования отвечает всем принципам современной доказательной медицины, этапы и функциональные методы исследования адекватно спланированы поставленной цели и задачам и соответствуют современным требованиям, предъявляемым к научным работам.

Достоверность полученных результатов определяется применением адекватных методов исследования, достаточным количеством изученных больных, современными методами статистического анализа.

Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась с помощью программы «Statistica V. 6.0.», с использованием критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, Стьюдента. Примененные статистические методы адекватны поставленным задачам.

Результаты исследования, полученные Авакяном Г.Г., проанализированы в полной мере. Достаточный материал, современные методы статистического анализа позволили автору сделать аргументированные и грамотно сформулированные выводы и практические рекомендации, четко соответствующие целям и задачам.

Общая характеристика работы

Диссертационное исследование Авакяна Георгия Гагиковича выполнено в традиционном стиле, изложено на 323 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов экспериментального и клинического исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 58 таблицами. 42

рисунками и 3 схемами. Указатель литературы содержит 449 библиографических источников, в том числе, 190 отечественных и 259 иностранных публикаций.

Название работы полностью отражает суть диссертационного исследования.

Во введении достаточно хорошо обоснована актуальность темы научного исследования.

Цель диссертации сформулирована четко и ясно, задачи конкретны, полностью раскрывают цель исследования.

В главе «Обзор литературы» подробно освещена тематика диссертационного исследования, представлены результаты крупных зарубежных исследований, посвященных эпилепсии, в том числе фармакорезистентной, традиционным и экспериментальным методам ее лечения.

Литературные источники современны, подробно изучены с точки зрения достоинств и ограничений результатов исследований, ссылки на первоисточники аккуратно выверены. В целом материал изложен автором логично, что свидетельствует о глубоком знании изучаемой проблемы.

Глава «Результаты клинических исследований» начинается с описания материалов и методов, использованных в данном разделе работы: подробно описан протокол, методика анализа данных, четко сформулированы критерии включения и исключения, представлен план наблюдения пациентов, использованные в диссертации методы обоснованы и отвечают поставленным задачам, выбраны корректные методы статистической обработки данных. Таким образом, результаты, полученные в ходе исследования, являются достоверными.

Далее глава содержит сведения об обследованных пациентах, особенностях подбора ПЭП, эффективности различных схем терапии. Показано, что у пациентов с впервые выявленной фокальной эпилепсией в режиме монотерапии контроль над приступами был статистически достоверно выше при назначении леветирацетама. В случае сочетания вальпроатов с карбамазепином доля лиц с аггравацией оказалась в 2 раза выше, чем при монотерапии вальпроатами, и в 10 раз выше, чем при дуотерапии вальпроатами с ламотриджином.

В главе «Результаты экспериментального исследования» также приводятся материалы и методы проведения данной части работы, содержатся исчерпывающие данные об особенностях проведения экспериментов на лабораторных животных. Показано, что леветирацетам подавлял эпилептиформную активность в детерминантном первичном очаге (ипсилатеральной коре) в I-й и гиппокампе во II-й стадии формирования эпилептической системы в модели экспериментальной эпилепсии у крыс. Определение ведущей структурной «мишени» действия различных ПЭП на основных этапах формирования патологической эпилептической системы у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом мозга показало, что действие карбамазепина направлено на доминантные структуры: корковые

очаги в I-й и дорзальный гиппокамп, латеральный гипоталамус – во II-й ее стадии; лакосамида – на снижение эпилептиформной активности в коре и гиппокампе и уровня межцентральных корково-гиппокампальных связей. Ламотриджин оказывал наибольший эффект на кору головного мозга и в меньшей степени – на подкорковые образования.

●Основной мишенью действия топирамата была контралатеральная кора.

В главе «Обсуждение результатов клинического и экспериментального исследований» содержится подробный анализ полученных данных, проводится сопоставление результатов диссертации с материалами зарубежных и отечественных исследований. Аргументировано рассматриваются спорные вопросы. Этот раздел обобщает полученные результаты исследования, что позволяет представить работу как законченное исследование.

Выводы и практические рекомендации конкретны, логично вытекают из результатов проведенного исследования, полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации имеют несомненную ценность и могут быть рассмотрены к внедрению в клиническую практику.

Автореферат полностью соответствует требованиям оформления, достаточно полно отражает содержание диссертационной работы. По теме диссертации опубликованы 54 печатных работы, из них 48 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 1 – в иностранном журнале, 1 – монография и 1 патент на изобретение.

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет.

Заключение


Таким образом, диссертационная работа Авакяна Георгия Гагиковича «Клинико-нейрофизиологическое изучение патогенетических «мишеней» воздействия современных противосудорожных препаратов», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по двум специальностям – 14.01.11 (нервные болезни) и 14.03.06 (фармакология, клиническая фармакология), по объёму изучаемого материала, используемым методам исследования, научной новизне и практической значимости является научно-квалификационной работой, в которой решена крупная научная проблема современной неврологии – разработка новых технологий, направленных на оптимизацию лечения пациентов с фармакорезистентными формами фокальной эпилепсии, что имеет существенное значение для современной медицины.

По своей актуальности, научной и практической значимости результатов исследования, его методическому уровню диссертация Авакяна Георгия Гагиковича соответствует всем требованиям, в том числе п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями в редакции

постановлений Правительства РФ от 28.08.2017 г. №1024 «● внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Авакян Георгий Гагикович заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – нервные болезни и 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующий неврологическим отделением,
профессор кафедры неврологии ФУВ
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, доцент
Специальность: 14.01.11- нервные болезни

 Котов Алексей Сергеевич

Подпись д.м.н., доцента Котова Алексея Сергеевича заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ МО
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор

 Берестень Наталья Фёдоровна

« 25 » _____ 28 _____ 2021 г.



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2. Телефон: 8 (499) 674-07-09. Электронная почта: moniki@monikiweb.ru