

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора Опришко
Валентини Іванівни на дисертаційну роботу Мовчан Олени Дмитрівни
за темою «Закономірності формування, механізми розвитку та
подолання толерантності до дії антиконвульсантів», поданої до
офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.550.01 при ДУ
«Інститут фармакології та токсикології НАМН України» на здобуття
наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю
14.03.05 – фармакологія**

Актуальність теми.

Дисертація присвячена актуальній та соціально значущій проблемі сучасної медицини, лікуванню фармакорезистентної епілепсії, а саме вивченню закономірностей та механізмів розвитку толерантності до протисудомної дії антиконвульсантів при їх тривалому введенні. Автором відмічено, що в останні роки фармакорезистентна епілепсія є суттєвою проблемою сучасної психіатрії, яка погіршує ефективність лікування епілепсії та розділяється на первинну та вторинну. Первина фармакорезистентність при епілепсії зустрічається у 30% хворих, а тривалий прийом антиконвульсантів є передумовою розвитку толерантності до їх протисудомного впливу та формуванню вторинної фармакорезистентності, що свідчить про актуальність розглядаемого питання внаслідок того, що створюються умови до розвитку терапевтичної резистентності майже у всіх хворих на епілепсію. Тому дослідження проблеми толерантності до дії протисудомних засобів має не тільки науковий та теоретичний інтерес, але й лежить у площині розробки сучасних підходів підвищення ефективності лікування епілепсії, наразі її фармакорезистентних форм.

Все це визначає актуальність, високу медико-соціальну значущість проблеми та необхідність вивчення закономірностей та механізмів розвитку толерантності до протисудомної дії антиконвульсантів.

Дисертація виконана у розрізі планових НДР ДУ «Інститут фармакології

та токсикології НАМНУ», на жаль назви тем у роботі не вказані, але є номери державної реєстрації (№ 0106U000867 та № 0112V000827). Дисертант є співвиконавцем зазначених НДР.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Робота ґрунтується на аналізі експериментальних досліджень, які було проведено на 65 статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях масою 180-230 г та 740 нелінійних білих мишах – самцях та самицях масою 18-24 г з відтвореним в експерименті еквівалентом епілептичних нападів. В роботі використані адекватні поставленим задачам методи дослідження: фармакологічні, фізико-хімічні та статистичні. Основні положення та висновки дисертації аргументовані і обґрунтовані представленими матеріалами.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі вперше встановлені закономірності розвитку толерантності до протисудомної дії фенобарбіталу, карбамазепіну, вальпроату натрію, топірамату та ламотриджину при їх тривалому введенні. При цьому автором доведено, що на моделях хемоконвульсантних судом, які асоціюються з малими клінічними формами епілепсії, толерантність формується швидше, ніж на моделях електроіндукованих судом, які екстраполюються на генералізовані судомні стани.

Здобувачем вперше встановлені механізми формування прямої та зворотної толерантності між фенобарбіталом, карбамазепіном, вальпроатом натрію та топіраматом.

В роботі вперше визначені фармакодинамічні механізми розвитку толерантності, які полягають у змінах функціонування ГАМК-ергічної передачі, що призводить до зниження активності гальмівної ланки нейрофізіологічних процесів та припинення протисудомної дії антиконвульсантів.

Дисертантом доведено, що формування толерантності до антиконвульсантів пов'язано з виявленими фармакокінетичними особливостями протисудомних

препаратів при їх тривалому введенні, які обумовлені зрушеннями в активності системи ферментів Р-450.

Практичне значення одержаних результатів.

На підставі проведених досліджень вперше теоретично обґрунтовано та експериментально доведено прогнозування більш швидкого розвитку толерантності до протисудомних засобів при лікуванні малих форм епілепсії. Крім того, встановлена перехресна толерантність призводить до відсутності терапевтичного ефекту при заміні одного антиконвульсанта на інший. Це стосується взаємовідносин між фенобарбіталом, карбамазепіном, вальпроатом натрію та топіраматом.

У той же час при лікуванні генералізованих судомних станів при розвитку толерантності до фенобарбіталу показано призначення карбамазепіну або ламотриджину. Поряд з цим підвищення дози протисудомних препаратів для подолання терапевтичної резистентності не призводить до очікуваного лікувального ефекту і може сприяти посиленню токсичної дії протисудомних засобів.

Повнота викладення матеріалів дисертації.

За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць: з яких 1 інформаційний лист, 5 статей у фахових виданнях, 6 тез у матеріалах з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій.

Результати роботи висвітлені на XXVII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки людині. Сучасні проблеми створення та апробації лікарських засобів» (Харків, 2010); науково-практичних заходах, присвячених 170-річчю кафедри фармакології та клінічної фармакології НМУ ім. О.О. Богомольця (Київ, 2011); IV Національному з'їзді фармакологів України (Київ, 2011); міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього» (Дніпропетровськ, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання» (Харків, 2013); міжнародній науково-практичній конференції

«Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (Львів, 2013). На 4 науково-практичних конференціях проводилось обговорювання доповідей.

Характеристика змісту дисертації.

Дисертація побудована традиційно, складається зі вступу та семи розділів, до яких включені огляд літератури, характеристика матеріалів та методів дослідження та розділи власних досліджень. Також у дисертації представлені розділи, присвячені аналізу та узагальненню результатів дослідження, висновкам та списку використаної літератури. Раціонально та логічно до змісту роботи використовуються 58 таблиць та 19 рисунків. Список використаної літератури містить 258 бібліографічних посилань. У підрозділі “Обсяг та структура дисертації” не вказана кількість робіт кирилицею та латиницею.

У вступі до дисертації автором розкрита актуальність питання, що вивчається, дана характеристика об'єкта, предмета, методів дослідження, висвітлена мета та задачі дослідження.

Мета дослідження сформульована конкретно і передбачає визначення закономірностей та механізмів розвитку толерантності до протисудомної дії антиконвульсантів при їх тривалому введенні і на цьому підґрунті розробки підходів лікування фармакорезистентної епілепсії. Для досягнення поставленої мети автором на підставі якісного проведення аналізу літератури з висвітленням невирішених питань сформульовані конкретні задачі. Наведені наукова новизна, практична цінність роботи, впровадження результатів дослідження в практику, особистий внесок автора, апробація результатів дослідження та публікації.

Огляд літератури викладено послідовно. У ньому дана характеристика епілепсії, як нозологічної одиниці, висвітлені принципи її фармакотерапії, проаналізовані існуючі протиепілептичні засоби та ретельно досліджено та описане питання фармакорезистентності до дії антиконвульсантів. З огляду літератури закономірно та органічно впливає необхідність проведення наукового пошуку, спрямованого на дослідження закономірностей розвитку

толерантності, визначення механізмів формування та розробку шляхів подолання толерантності до дії антиконвульсантів.

У розділі II викладені матеріали та методи дослідження, дана загальна характеристика об'єкту дослідження, описані використані препарати, експериментальні моделі, підходи до вивчення фармакорезистентності, фармакологічні та фізико-хімічні методи дослідження. Слід зауважити, що обрані експериментальні моделі та використані методи є адекватними і правильними для всебічного розкриття поставленої мети та задач дослідження, а загальна кількість об'єктів спостереження дозволяє зробити повноцінний статистичний аналіз отриманих результатів.

Розділ III присвячений визначенню розвитку толерантності до протисудомної дії антиконвульсантів при їх тривалому введенні, зокрема описана валідація експериментальних моделей судомних станів, вибір експериментальних моделей судомних станів, чутливих до дії досліджуваних антиконвульсантів, толерантність до протисудомної дії антиконвульсантів, окремо розглянуті антиконвульсанти, які найбільш часто використовуються у клінічній практиці (фенобарбітал, карбамазепін, вальпроат натрію, топірамат, ламотриджин). В результаті розгляду цього питання здобувачем встановлено, що тривале введення розглянутих антиконвульсантів призводить до розвитку толерантності до їх протисудомної дії, доведено, що на моделях хемоконвульсантних судомних станів толерантність до дії фенобарбіталу настає в 2-3 рази швидше по відношенню до вальпроата натрію, карбамазепіна і топірамата та при дослідженні хемоконвульсантних моделей судом розвиток толерантності до дії антиконвульсантів реєструється в 2-3 рази швидше, ніж при електроіндукованій моделі судомних станів. Розділ добре ілюстрований рисунками та таблицями, які аргументують отримані результати та спрощують сприйняття інформації.

У розділі IV описана перехресна толерантність між протисудомними препаратами при їх тривалому введенні. Розділ добре ілюстрований таблицями, які відображають результати експериментальних досліджень та органічно доповнюють текстову частину розділу. Автором на моделях

хемоконвульсантних судомних станів встановлена наявність прямої і зворотної перехресної толерантності до протисудомної дії фенобарбіталу, карбамазепіну, вальпроату натрія та топірамату. Але на електроіндукованій моделі судомних випадків не виявлено перехресної толерантності між фенобарбіталом, ламотриджином та карбамазепіном.

Розділ V відображає дослідження протисудомної активності підвищених доз антиконвульсантів, введених на тлі сформованої толерантності. У розділі описані та обґрунтовані отримані результати і встановлено, що підвищення доз антиконвульсантів, до яких розвинулася толерантність, з метою подолання терапевтичної резистентності не призводить до підвищення ефективності фармакотерапії малих клінічних форм епілепсії. Розділ також добре ілюстрований таблицями, що відображають та обґрунтовують результати експериментальних досліджень.

Розділ VI розкриває результати експериментального вивчення фармакодинамічних механізмів толерантності до дії протисудомних засобів. Розділ добре ілюстрований рисунками та таблицями, що відображають результати досліджень. У даному розділі здобувачем встановлено, що одноразове введення антиконвульсантів в протисудомних дозах інтактним тваринам попереджує розвиток ефектів аналізаторів функціонування ГАМК-, гліцин-, глутамат- і серотонінергічної систем мозку, у толерантних тварин нівелюється протисудомна активність досліджуваних антиконвульсантів при введенні ГАМКергічних хемоконвульсантів рецепторно-біохімічної дії, антирезерпінова дія фенобарбіталу та вальпроату натрію у толерантних тварин не відтворюється, що свідчить про участь серотонінергічної системи у формуванні терапевтичної резистентності до вказаних протисудомних препаратів, а при використанні специфічних аналізаторів стрихніна та каїнової кислоти не виявлено відмінностей у функціонуванні гліцин- і глутаматергічної систем між нетолерантними та толерантними тваринами при дії фенобарбіталу і карбамазепіну.

У розділі VII описані фармакокінетичні механізми формування толерантності до дії антиконвульсантів. Розділ також добре ілюстрований рисунками та таблицями, що відображають результати досліджень та доповнюють текстову частину розділу. Автором доведено, що отримані результати є теоретично-експериментально обґрунтованим попередженням про недоцільність підвищення доз фенобарбіталу, ламотриджину, топірамату, карбамазепіну та депакіну для подолання толерантності до їх протисудомної дії.

У розділі “Аналіз та узагальнення отриманих результатів” автором проведена систематизація та визначення найбільш суттєвих результатів дослідження. На жаль, даний розділ не містить ілюстративного матеріалу, що дещо утруднює сприйняття текстового матеріалу, але дане зауваження не має принципового значення та не впливає на якість виконаного дослідження. Під час бесіди зі здобувачем було досягнуте порозуміння.

Загальні висновки логічно витікають зі змісту дисертації, повністю відповідають поставленим меті та задачам дослідження, точно відображають результати експериментальних досліджень та мають послідовне і логічне викладення.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.

Принципових зауважень щодо оформлення дисертації немає. Дисертація написана гарною мовою та добре сприймається.

Хотілося б почути думки автора про такі дискусійні питання:

1. За даними літератури в експерименті при моделюванні фармакорезистентній епілепсії використовують або віддалений період кіндлінгу (через 2 тижні і пізніше після останнього впливу при формуванні кіндлінгу (каїнова кислота, NMDA)) , або модель 6-Гц викликаних судом у мишей . Поясніть Ваш вибір моделі фармакорезистентної епілепсії.
2. При дослідженні толерантності протисудомних засобів ви диференційовано підходили до використання судомних аналізаторів - кожному препарату свій. Чим Ви це пояснюєте? І чим Ви керувалися, визначаючи часовий інтервал дослідження? Де посилання на авторів методики?

3. Чий метод Ви використовували при вивченні перехресної толерантності? На чому ґрунтувався Ваш вибір препаратів-партнерів?
4. Ви застосували методику зміни барбітурового сну як показник стану системи цитохрому Р-450. Це Ваші власні напрацювання, чи це загальновизнаний метод?
5. Є багато досліджень, в яких вже показано вплив протисудомних засобів на систему цитохрому Р-450 в звичайних умовах. Чи спостерігали Ви відмінності в впливі протисудомних засобів на цей показник при формуванні толерантності до цих препаратів? І яке це має практичне значення?
6. Чому на хемоконвульсантних моделях судом толерантність до дії антиконвульсантів реєструється в 2-3 рази швидше, ніж при використанні електроіндукованих судом?

Висновок.

Дисертаційна робота Мовчан Олени Дмитріївни за темою «Закономірності формування, механізми розвитку та подолання толерантності до дії антиконвульсантів» є завершеною, самостійно виконаною кваліфікаційною науковою роботою, яка обґрунтовує доцільність раціонального застосування антиконвульсантів з огляду на механізми розвитку та особливості виникнення толерантності при використанні цієї групи препаратів у хворих з підвищеною судомною готовністю мозку.

Зроблені зауваження не мають принципового характеру та не зменшують цінність роботи.

За актуальністю, новизною, обсягом проведених досліджень, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків, а також практичною значимістю, дисертаційна робота Мовчан Олени Дмитрівни за темою «Закономірності формування, механізми розвитку та подолання толерантності до дії антиконвульсантів» відповідає вимогам п. 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів № 567 від 24 липня 2013 р., а її автор Мовчан Олена Дмитріївна заслуговує присвоєння

наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор
кафедри фармакології та клінічної
фармакології ДЗ “Дніпропетровська медична
академія МОЗ України”

