

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Тел/факс +7 (812) 702-37-30
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

18.04.2024 № 02-05-1624/24
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального
директора по научной работе
федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр
имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН



А.О. Конради

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Канцеровой Анны Олеговны на тему: «Исследование ответов среднего мозга у человека на звуковые стимулы при интраоперационной регистрации», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.5. Физиология человека и животных (биологические науки)

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

Актуальность диссертационной работы Анны Олеговны Канцеровой определяется как теоретическими, так и практическими основаниями. Представленная работа посвящена актуальной проблеме фундаментальной нейрофизиологии: поиску электрофизиологических коррелятов функционирования подкорковых центров слуховой сенсорной системы у человека. Не смотря на более, чем вековую историю развития учения об анализаторах, оставленного нам в наследие академиком Иваном Петровичем Павловым, роль подкорковых центров в перцептивной деятельности по-прежнему остается более или менее вероятностной гипотезой.

Практический аспект проблемы анализа биоэлектрической активности срединных структур головного мозга у человека определяется современным состоянием организации высокотехнологичной медицинской помощи.

Последнее десятилетие ознаменовалось бурным развитием нового направления в клинической нейрофизиологии: интраоперационной нейрофизиологии. Методологическую основу интраоперационных нейрофизиологических мониторинговых исследований составляет регистрация спонтанной и вызванной биоэлектрической активности с целью оценки функционального состояния структур центральной и периферической нервной системы для минимизации рисков интраоперационного повреждения функционально значимых структур. Так, для оценки функционального состояния стволовых структур головного мозга базовой методикой является регистрация вызванной активности структур, входящих в слуховую сенсорную систему.

Таким образом, перечисленные основания позволяют обоснованно считать, что диссертационное исследование Канцеровой А.О., имеющее своей целью анализ вызванной биоэлектрической активности структур среднего мозга человека при обработке слуховой информации, является несомненно актуальным.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

В исследовании Канцеровой А.О. впервые была зарегистрирована и систематизирована локальная вызванная биоэлектрическая активность нижнего четверохолмия у человека в условиях тотальной внутривенной анестезии. Был проведен анализ структуры вызванного ответа в ответ на разные звуковые стимулы: простые тоны, сложные звуки и лексические стимулы. Результатом выполненных аналитических исследований стала предложенная классификация компонентов вызванного ответа: коротколатентные пики S1, S2 и S3, возникающие как после начала, так и по окончании звукового стимула. Также был впервые описан и классифицирован длиннолатентный компонент локальных слуховых вызванных потенциалов среднего мозга человека (пик E), генерация которого происходит только в ответ на окончание звукового стимула.

На основе выполненных исследований автором предложена оригинальная гипотеза о роли подкорковых центров слуха в обработке сенсорной информации и в процессе перцептивной деятельности.

Обоснованность и достоверность научных положений, результатов и выводов

Достоверность полученных в диссертационной работе Канцеровой О.А. результатов определяется объемом выполненных нейрофизиологических

исследований, целенаправленным дизайном исследования, использованием сертифицированного оборудования, применением современных методов анализа биоэлектрической активности. Работа содержит два раздела: результаты интраоперационной регистрации вызванной биоэлектрической активности структур среднего мозга у больных с внутримозговыми опухолями и анализ корковых слуховых вызванных потенциалов у здоровых испытуемых. В первый раздел вошли результаты анализа биоэлектрической активности, выполненные в ходе интраоперационного нейрофизиологического мониторинга у 11 человек. Всего проанализировано более 30 треков биоэлектрической активности, зарегистрированной с электродов, размещенных в Сильвиевом водопроводе. В группу сравнения вошли 24 здоровых добровольца обоего пола. В анализ было взято более 760 треков вызванной биоэлектрической активности.

Для статистической обработки полученного массива данных использованы адекватные методы статистической обработки. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Выводы полностью вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам. Положения, выносимые автором на защиту, в полной мере консолидируют сформулированные выводы. В своей совокупности выводы и положения позволяют считать, что цель, поставленная автором в исследовании, достигнута в полном объеме.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Полученные в работе Канцеровой А.О. результаты имеют высокое значение как для фундаментальной нейрофизиологии и физиологии сенсорных систем, так и для прикладных клинических нейрофизиологических исследований благодаря разработанной новой методике интраоперационной регистрации, систематизации и анализа вызванной биоэлектрической активности структур среднего мозга человека.

Построенная автором на основе полученных результатов гипотеза о роли подкорковых центров в перцепции, уточняет современные представления о структурно-функциональной организации слуховой сенсорной системы.

Разработанный автором прием регистрации вызванной активности срединных структур может рассматриваться как обоснование для разработки новой методики оценки функционального состояния мезэнцефальных и диэнцефальных отделов головного мозга, которая может быть включена в арсенал полимодального интраоперационного нейрофизиологического мониторинга.

Структура и содержание работы

Диссертация А.О. Канцеровой построена традиционно и содержит введение, главу с обзором литературы по проблеме, главу с изложением результатов собственных исследований, главу с обсуждением полученных результатов, заключение, выводы, список основных работ, опубликованных по теме диссертации, список сокращений и список цитируемой литературы. Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 таблицами и 22 рисунками. Список использованной литературы включает 151 источник, из них 17 – отечественные.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования, формулирует цели и задачи диссертационной работы, излагает свое представление о новизне и значимости полученных результатов.

Первая глава представляет обзор литературы по изучаемой проблеме. Глава начинается с описания физических характеристик звука и психофизиологических аспектов его восприятия. Далее следует подробное описание анатомии и физиологии слуховой системы человека. Акцент сделан на рассмотрении структурно-функциональной организации подкоркового центра слуха: нижних холмиков четверохолмия среднего мозга. В обзоре дан анализ методических и технических основ метода регистрации слуховых вызванных потенциалов. Завершается обзор литературы изложением представлений автора о механизмах действия ГАМК-А-агониста пропофола и комплексного воздействия тотальной внутривенной анестезии на биоэлектрическую активность головного мозга. В целом, сделанный автором обзор литературы в достаточной мере обосновывает цель и задачи исследования.

Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования. В ней описаны критерии включения пациентов, дана необходимая информация о характере патологического процесса. Приведены критерии включения в исследование здоровых добровольцев, принимавших участие в исследовании. Изложены параметры регистрации вызванных потенциалов, используемые стимульные последовательности и методы анализа. Дана характеристика использованных методов статистической обработки результатов.

В третьей главе диссертации изложены основные результаты исследования. Глава состоит из двух подразделов, в первом из которых описываются результаты анализа треков вызванной активности,

зарегистрированных с глубинных электродов у пациентов с внутримозговыми опухолями, а во втором – результаты анализа корковых слуховых вызванных потенциалов, зарегистрированных с поверхности головы у здоровых добровольцев.

Несомненным украшением работы, представленной к соисканию ученой степени по фундаментальной научной дисциплине, является глава обсуждения результатов. В четвертой главе диссертант проводит сопоставление полученных результатов с данными литературы, выделяя электрофизиологические корреляты перцептивной деятельности при обработке слуховой информации.

В заключении автор обобщает полученные результаты и приводит перспективы дальнейших исследований. Выводы полностью подкреплены полученными результатами и соответствуют поставленным задачам.

Таким образом, диссертация Канцеровой А.О. является полностью законченным самостоятельным научным трудом с оригинальным дизайном и обладает необходимым внутренним единством.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

Как представлено в автореферате, по результатам выполненных исследований опубликовано 13 печатных работ в научных изданиях за период с 2020 по 2023 годы. В журналах, рекомендованных ВАК для опубликования результатов исследований на соискание ученой степени кандидата биологических наук, опубликовано 4 статьи. Результаты выполненных исследований доложены и обсуждены на 9 конференциях. Судя по названиям работ и по тексту основных статей, полученные результаты и основные выводы изложены в научных изданиях с исчерпывающей полнотой.

Замечания и вопросы

1. В диссертации ссылки на цитируемые литературные источники на английском языке, имеющие несколько авторов, приводятся с русским сокращением “и др(угие)”. Например: [Møller и др., 1981]. Следовало в таких случаях использовать сокращение “et al.”, что рекомендовано ГОСТ 7.11-2004 “Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на иностранных европейских языках”.

Данное замечание не искажает смысла цитирования и, следовательно, не снижает ценности диссертации.

В качестве научной дискуссии целесообразно поставить следующие вопросы.

1. В работе проводится сравнительный анализ параметров вызванных ответов, зарегистрированных в условиях тотальной внутривенной анестезии пропофолом со структур среднего мозга и корковых вызванных потенциалов, зарегистрированных у здоровых испытуемых в ясном сознании. В результате выбранная модель содержит два неконтролируемых фактора: индивидуальная вариабельность параметров вызванной активности и индивидуальная резистентность к комплексному действию общей анестезии. При выбранных видах нейрохирургических операций хирургический доступ позволял регистрировать корковые вызванные потенциалы по крайней мере в тех отведениях, в которых регистрировалась электроэнцефалограмма для оценки глубины седации. Регистрация вызванных потенциалов могла быть проведена до выполнения основного этапа операции при меньшей глубине седации, чем та, которая вызывала подавление биоэлектрической активности до уровня регистрации паттерна по типу “вспышка-подавление” на электроэнцефалограмме, поскольку такая глубина седации, по мнению автора, обеспечивала устойчивую регистрацию вызванных потенциалов четверохолмия. Какие основания побудили автора отказаться от сравнительного анализа параметров корковых вызванных потенциалов и вызванного ответа структур четверохолмия у пациентов в условиях тотальной внутривенной анестезии?

2. В работе делается вывод (вывод 4) и формулируется второе положение, выносимое на защиту, о том, что “средний мозг человека осуществляет высокоуровневую обработку слуховой информации, заключающуюся в анализе биологической значимости стимула с последующим принятием решения о запуске тех или иных рефлекторных реакций”. Автор формулирует данную гипотезу на основании того, что компонент E вызванного ответа генерируется в четверохолмии и его пиковая латентность (около 30 мс) превышает латентности компонентов стволовых акустических потенциалов (стр. 95). Считается, что заключительные этапы психического процесса восприятия, к которым относятся опознание образа и принятие перцептивного решения в том числе на основе оценки биологической значимости стимула, реализуются в коре головного мозга. С точки зрения теории информационного синтеза, этап опознания образа отражают поздние компоненты коркового вызванного ответа с пиковой латентностью около 300-400 мс. Зарегистрированный с

четверохолмия компонент Е имеет пиковую латентность около 30 мс. В этот период еще происходит обработка физических параметров стимула. Считается, что структуры четверохолмия принимают участие в реализации ориентировочного рефлекса, рефлекса “Что такое?”, как называл его И.П. Павлов. Ориентировочный рефлекс возникает лишь на изменение физических параметров стимула и не связан с оценкой его биологической значимости. Целесообразно на публичной защите выслушать дополнительные аргументы автора в пользу выдвинутой в работе гипотезы об участии структур четверохолмия в перцептивной деятельности.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в диссертационной работе А.О. Канцеровой результаты и выводы могут быть использованы в учреждениях, оказывающих высокотехнологичную нейрохирургическую помощь, для разработки новых методических приемов интраоперационных нейрофизиологических мониторинговых исследований. Разработанные теоретические модели могут использоваться в учебном процессе кафедр нормальной физиологии медицинских вузов, кафедр физиологии биологических факультетов вузов при рассмотрении вопросов физиологии сенсорных систем и физиологии слухового анализатора.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней.

Диссертационное исследование Канцеровой Анны Олеговны на тему: «Исследование ответов среднего мозга у человека на звуковые стимулы при интраоперационной регистрации», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.5. Физиология человека и животных (биологические науки), является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании всестороннего исследования большого объема фактического материала решена научная задача поиска и систематизации электрофизиологических коррелятов процессов обработки сенсорной информации структурами среднего мозга у человека, что имеет существенное значение для физиологии человека и животных.

По своей актуальности, новизне, объёму выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций диссертация

полностью соответствует требованиям пп. 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции от 26.10.2023 № 1786), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных (биологические науки), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании проблемной комиссии нейронауки ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава Российской Федерации (Протокол № 4 от 17 апреля 2024 г.)

Заведующий отделением клинической нейрофизиологии
Российского научно-исследовательского
нейрохирургического института
им. профессора А.Л. Поленова -
филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Александров Михаил Всеволодович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
тел. 8 (812) 702-37-30
E-mail: fmrc@almazovcentre.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Александрова Михаила Всеволодовича заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
д.м.н., профессор



А.О. Недошивин