

Отзыв официального оппонента
на диссертацию **Ларионовой Екатерины Владимировны**
**«Психофизиологические показатели при выполнении заданий на внимание и
память у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды»,**
на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.03.01 – Физиология

Диссертация Ларионовой Е.В. посвящена изучению отсроченного влияния употребления каннабиноидов на нейрофизиологические показатели, связанные с выполнением когнитивных тестов на внимание и рабочую память, и отражающие функциональное состояние систем мозга, обеспечивающих исполнительные функции.

Актуальность диссертационной работы Ларионовой Е.В. определяется распространенностью употребления каннабиноидов в современном мире, которая продолжает нарастать в связи с принятием в ряде стран законов об их легализации. Известно, что каннабиноиды оказывают влияние на функциональное состояние ЦНС и когнитивные функции, и есть сведения о том, что употребление каннабиноидов является фактором риска в отношении шизофрении (Morrison et al., 2011). Дефицит внимания, рабочей памяти, функций планирования и принятия решений являются наиболее часто выявляемыми нарушениями, как во время острой интоксикации, так и вне этого периода. Исследования, направленные на изучение отсроченных эффектов употребления каннабиноидов, немногочисленны, а их результаты противоречивы. Таким образом, выбранное направление исследований оправдано, как спецификой действия каннабиноидов на мозг человека, так и важностью исполнительных функций в повседневной и профессиональной деятельности.

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Адекватно сформулированы цели и задачи исследования, положения, выносимые на защиту. В работе проведена комплексная оценка функционального состояния систем мозга, обеспечивающих исполнительные функции, а именно процессы внимания и рабочую память. Экспериментальная схема соответствует целям и задачам исследования и включает тесты Струпа и Стенберга, направленные на количественную оценку эффективности внимания и рабочей памяти, визуальный

стимульный материал, регистрацию и анализ связанных с событиями вызванных потенциалов и вызванных ритмов ЭЭГ, традиционный спектральный анализ фоновой ЭЭГ. Кроме того, для выявления личностных особенностей лиц, употреблявших каннабиноиды, проводилось психометрическое тестирование, направленное на оценку таких параметров как поиск новизны и импульсивность, с помощью опросников Карвера и Кроуна-Марлоу (Шкала социальной желательности). Выбор методов исследования и анализа данных ЭЭГ хорошо обоснован.

Изучение отсроченного (от 4 месяцев до одного года) влияния употребления каннабиноидов на характеристики выполнения когнитивных тестов на внимание и рабочую память, и связанных с выполнением этих задач параметров зрительных вызванных потенциалов и вызванной ритмической активности, проведено впервые.

Исследование выполнено на достаточной выборке испытуемых (58 чел.). Обращает внимание тщательный подбор группы лиц, употреблявших каннабиноиды, по срокам отказа от употребления этого наркотика, по возрасту и полу. Включение в исследование только лиц мужского пола представляется правомерным, т.к. функциональная организация мозга мужчин и женщин различается, в том числе по межполушарной асимметрии, поэтому можно ожидать зависимые от пола реакции на повреждающие и токсические воздействия (Геодакян В. А., 1989; Жаворонкова Л.А., 2006), к которым можно отнести и употребление каннабиноидов.

Следует отметить современный уровень статистического анализа, соответствующий принятым международным стандартам, который включал непараметрические и параметрические методы, анализ ANOVA с повторными измерениями (GLM Repeated Measures), сравнение средних, корреляционный анализ, поправки на множественность сравнений. Проведен как межгрупповой, так и внутригрупповой анализ. Особое внимание уделено межполушарной асимметрии.

Достоинством работы является тщательный и трудоемкий анализ ЭЭГ данных. Для спектра ЭЭГ и вызванной ритмической активности в анализ были включены 8 узких частотных диапазонов. С тем, чтобы оценить разные этапы внимания и обработки информации автором идентифицированы компоненты вызванных потенциалов на интервале от 100 до 600 мс, всего 6 компонентов, для

каждого из которых проведен подробный анализ. Таким образом, в диссертационной работе проанализированы паттерны фоновой электрической активности, ранние и поздние компоненты ВП, а также параметры вызванной ритмической активности (синхронизации и десинхронизации) в основных частотных диапазонах при выполнении заданий на внимание и рабочую память. Методическая тщательность диссертанта и владение математическими методами обработки сигналов достойны высокой оценки.

Наиболее интересные результаты получены при анализе зрительных вызванных потенциалов (ВП). Обнаруженное снижение амплитуды компонента P100 у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, наблюдалось как в тесте Струпа, так и в тесте Стернберга, а значимые корреляции снижения P100 с частотой и возрастом начала употребления наркотика, позволяют рассматривать выявленные изменения как специфичные в отношении употребления наркотика, и сохраняющие информативность в течение длительного времени после отказа от каннабиноидов.

Наряду с этим, представляют интерес данные по особенностям параметров вызванной ритмической активности тета и альфа частотных диапазонов, свидетельствующие о функциональных перестройках нейронных сетей мозга, обеспечивающих исполнительные функции, у лиц употреблявших каннабиноиды. В частности, показано: (1) снижение роли левого полушария при одновременном повышении активности правого полушария при обработке семантической информации, (2) повышение мощности вызванной тета-активности во фронтальных отделах коры мозга.

Работа структурирована традиционно. Она изложена на 171 страницах текста и состоит из общей характеристики работы, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, главы, отражающей результаты собственных исследований, главы с обсуждением полученных результатов, заключения и выводов. Работа содержит 33 таблицы и иллюстрирована 32 рисунками.

Во введении (общая характеристика работы) автор излагает актуальность исследования, его цель и задачи, научную новизну и практическую значимость работы, формулирует выносимые на защиту положения.

В литературном обзоре рассмотрены все аспекты исследуемой проблематики – представлены сведения об острых и отсроченных эффектах каннабиноидов,

данные об изменении активности мозга при употреблении каннабиноидов по результатам фМРТ и ЭЭГ исследований. Очень хорошо и последовательно изложены методическая часть работы и результаты. Обращает внимание высокий уровень графиков и рисунков, представленных при изложении результатов. Полученные результаты всесторонне и обоснованно обсуждены с привлечением исчерпывающего количества отечественных и зарубежных литературных данных. В целом можно сказать, что автор продемонстрировала достаточно высокий уровень компетенции и свободное владение современной литературой, имеющей отношение к теме работы. Список литературы включает 185 источников. Выводы содержат 4 пункта, в которых кратко резюмируются основные результаты проделанной автором работы.

В трех приложениях диссертант приводит использованные в работе опросники Карвера и Кроуна-Марлоу, а также таблицы, в которых представлены подробные результаты анализа ANOVA (Repeated measures). Эти подробности свидетельствуют о добросовестности автора и повышают доверие к полученным результатам.

Таким образом, диссертационная работа Ларионовой Е.В. является актуальной, обладает научной новизной, теоретическим и практическим значением.

Отдавая должное использованной диссертантом экспериментальной модели, необходимо, тем не менее, отметить, что выбранные в работе модификации тестов Струпа и Стенберга оказались недостаточно сложными для лиц с сохранными когнитивными функциями. Автор также приходит к такому заключению при анализе данных. В связи с этим, в проведенном исследовании фактически не обнаружено нарушений качества выполнения тестов у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, а выявленные изменения в активности мозга в ряде случаев можно рассматривать не как нарушения, а только как проявление функциональных перестроек нейронных сетей, вовлеченных в обеспечение исполнительных функций, возможно в связи с изменением когнитивного стиля обработки информации. При рассмотрении особенностей изменений показателей ЭЭГ у лиц, употреблявших каннабиноиды, по-видимому, следует иметь в виду не только специфику локализации каннабиноидных рецепторов в мозге, но и содержание внутренних переживаний испытуемых экспериментальной группы под влиянием

наркотика в период его употребления. Недостаточная сложность экспериментальных тестов в некоторой степени ограничивает и возможности практического использования полученных автором интересных результатов. Проведение исследований с более сложными когнитивными тестами – задача будущих исследований.

Следует отметить, терминологическую неточность: в тексте диссертации автор иногда использует термин «связанная с событиями синхронизация/десинхронизация» применительно к исследованию изменений вызванной ритмической активности (ВИРА). В англоязычной литературе под «связанной с событиями синхронизацией/десинхронизацией» имеют в виду индуцированные изменения ритмической активности ЭЭГ, а в отношении методики, применённой в работе, более правильно употребление таких терминов как вызванные ритмы (evoked oscillations), или вызванная ритмическая активность. Кроме того, методической части не представлены полученные автором кривые вызванных ритмов в качестве наглядных иллюстраций.

Еще одно замечание относится к обсуждению снижения амплитуды поздних компонентов P200 и P300 в экспериментальной группе. Диссертант в этом разделе рассматривает роль P200 и P300 в осознанной идентификации и распознавании стимулов, связи с объемом рабочей памяти и пр., однако относительно слабая выраженность изменений явилась основанием для заключения о «недостаточности сенсорно-перцептивных этапов переработки информации». Представляется более обоснованным предположение о слабой выраженности межгрупповых различий в связи с низкой сложностью выполняемых задач.

Все вышеприведенные замечания носят в основном дискуссионный характер. В целом же впечатление от диссертации положительное: поставленные задачи в диссертационном исследовании выполнены. Полученные результаты будут способствовать развитию теоретических представлений о нейрофизиологических механизмах влияния каннабиноидов на мозг человека, и могут быть полезными при разработке коррекционных мероприятий в Московском научно-практическом центре наркологии, НЦПЗ РАН и в других учреждениях психиатрии и наркологии. Научная новизна результатов представленной диссертации не вызывает сомнений и эти результаты имеют фундаментальный

характер. Автореферат написан ясно и четко, он адекватно отражает содержание диссертации.

Содержание работы отражено в 13 печатных работах, включая 4 статьи в рецензируемых журналах (ВАК, РИНЦ, Scopus, WoS). Диссертант неоднократно докладывала свои результаты на различных российских и международных конференциях.

В целом, работа «Психофизиологические показатели при выполнении заданий на внимание и память у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды» является самостоятельным научно-исследовательским трудом, выполненным на высоком методическом уровне, и по актуальности темы, обоснованности научных положений и выводов, новизне и достоверности полученных данных, их научно-практической значимости соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Ларионова Екатерина Владимировна, заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология.

Руководитель лаборатории

клинической нейрофизиологии

ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Психиатрии и Наркологии им. В.П.Сербского»

доктор биологических наук

Киренская Анна Валерьевна

25 декабря 2020 г.

Ученый секретарь
К. М. И.



Проф. С.В. Штерн