

«Утверждаю»  
Директор ФГБНУ  
«Научный центр психического здоровья»  
доктор мед.наук, профессор  
Т.П. Ключник

21 декабря 2020 года

**Отзыв ведущей организации  
на диссертационную работу Ларионовой Екатерины Владимировны  
«Психофизиологические показатели при выполнении заданий на внимание  
и память у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических  
наук по специальности 03.03.01 – физиология**

**Актуальность диссертационной работы.**

Диссертационная работа Ларионовой Екатерины Владимировны посвящена изучению проблемы когнитивного функционирования лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, в частности, исследованию электрофизиологических и поведенческих особенностей при выполнении заданий на внимание и рабочую память. Актуальность диссертационной работы определяется значимостью проблемы возможных негативных последствий употребления каннабиноидов, учитывая распространенность употребления каннабиноидов в современном мире, которая продолжает нарастать в связи с принятием в ряде стран законов об их легализации. Изучение изменений физиологических функций у лиц, употреблявших наркотические вещества, является важным направлением, как в биологических, так и в медицинских науках – наркологии и психиатрии.

Когнитивные нарушения, связанные с регулярным употреблением каннабиноидов, сходны с теми, которые наблюдаются у больных шизофренией. Анализ патогенеза изменений физиологических и когнитивных функций важен для разработки схем лечения и реабилитации таких пациентов.

Основной психоактивный компонент марихуаны, дельта-9-тетрагидроканнабинол ( $\Delta^9$ -ТНС), связывается с каннабиноидными рецепторами CB1, связанными с G-белком, которые распределены по всему мозгу и особенно плотно сконцентрированы в лобных и медиальных височных долях коры головного мозга – областях, имеющих важнейшее значение для поддержания устойчивого внимания, рабочей и эпизодической памяти.

Существует достаточное число работ, посвященных острым эффектам данного наркотика и его негативному влиянию на когнитивные функции, однако отсроченные эффекты употребления каннабиноидов практически не изучены. Кроме того, немногочисленные работы по данному вопросу содержат противоречивые данные: в одних работах отмечаются некоторые нарушения

когнитивных функций, авторы других считают, что проявления когнитивного дефицита могут быть обратимы уже после 7 дней воздержания и связаны с последним употреблением каннабиса, а спустя месяц потребители каннабиноидов уже не отличаются от контрольной группы здоровых добровольцев, не употреблявших наркотические вещества. Диссертационное исследование Ларионовой Е.В. способствует разрешению подобных противоречий и пониманию влияния каннабиноидов на когнитивное функционирование и мозг человека после длительного (более четырех месяцев) периода воздержания от употребления данного психоактивного вещества, что обуславливает актуальность представленной работы. Выбранные автором диссертационной работы методы (психологические тесты, ЭЭГ и ВП) позволяют анализировать нейрофизиологические основы нарушений когнитивных функций и является перспективным для изучения отсроченных последствий употребления каннабиноидов.

### **Структура и содержание работы.**

Структура диссертационной работы традиционна: состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка использованной литературы, списка сокращений и приложений. Текст диссертационной работы изложен правильным научным языком. Объем основного содержания диссертации 147 машинописных страниц, список литературы включает 185 источников, из них 171 – на английском языке. Текст диссертации содержит 33 таблицы и 32 рисунка.

Во введении корректно сформулированы гипотеза, цель и задачи диссертационной работы; обоснованы актуальность, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы; приведены научные положения, выносимые на защиту

В обзоре литературы подробно описано современное состояние исследуемой проблемы, включая описание острых, остаточных и отсроченных эффектов каннабиноидов, подчеркиваются методические проблемы других исследований, затрудняющих возможность однозначно ответить на вопрос о наличии отсроченных эффектов каннабиноидов на когнитивные функции. Автор рассматривает результаты, полученные с помощью методов нейровизуализации – МРТ, фМРТ, ПЭТ, подробно останавливается на результатах применения нейрофизиологических методов – ЭЭГ и ВП. Отдельная глава теоретической части посвящена обоснованию выбора методик эксперимента, где автор приводит преимущества используемых методов ЭЭГ и ВП и обосновывает использование в качестве экспериментальных задач набора психологических тестов – теста Рубинштейна на обратный арифметический счет, теста Струпа с двумя типами стимулов – конгруэнтными и неконгруэнтными, теста Стернберга с двумя типами числовых рядов – из четырех и шести чисел.

В разделе Методика даны подробные характеристики исследованных групп испытуемых, описаны процедуры экспериментов, задачи и примененные стимулы, процедура анализа данных и использованные статистические методы.

Описание методов содержит все необходимые детали для независимого воспроизведения проведенных экспериментов.

Результаты, полученные автором, соответствуют заявленным цели и задачам исследования. У лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, по сравнению с контрольной группой: 1) снижена амплитуда компонента P100 вызванных потенциалов, причем она тем меньше, чем чаще испытуемые употребляли наркотик; 2) снижена постстимульная десинхронизация альфа- и тета-ритмов ЭЭГ после 300 мс в задних отведениях; 3) повышена синхронизация во фронтальных отведениях в тета-диапазонах после 400 мс при выполнении теста Стернберга; 4) отмечается правосторонняя асимметрия десинхронизации в альфа-диапазоне после 300 мс в задних ЭЭГ-отведениях при выполнении теста Струпа и её связь с отсутствием эффекта Струпа; 5) в поведенческом плане различия между группами отмечены при выполнении задачи на арифметический счет, кроме того, у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды отсутствовал эффект Струпа. Результаты диссертационной работы изложены достаточно подробно, иллюстрированы 33 таблицами и 32 рисунками с комментариями автора.

Результаты обсуждаются автором в отдельной главе в сопоставлении с данными мировой литературы по исследуемой теме. На основе результатов диссертации и данных, полученных другими исследователями, автор делает обоснованные предположения о том, что у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, нарушены преимущественно ранние этапы переработки информации, изменена, по сравнению с нормой, функциональная организация нейронных ансамблей, а также снижена роль левого полушария в процессах семантической обработки информации.

Заключение диссертации содержит возможные перспективы дальнейших исследований. Поставленная цель диссертационной работы автором достигнута. Выводы диссертационной работы основаны на полученных данных, конкретны и понятны.

#### **Новизна исследования и полученных результатов.**

В диссертационной работе Е.В. Ларионовой получены новые данные об отсроченном влиянии употребления каннабиноидов на нейрофизиологические показатели, связанные с выполнением когнитивных тестов на внимание и рабочую память. В диссертационной работе впервые проведен комплексный анализ паттернов ЭЭГ спокойного бодрствования, ранних и поздних компонентов вызванных потенциалов, а также синхронизации и десинхронизации ЭЭГ в основных частотных диапазонах при выполнении заданий на внимание и рабочую память у испытуемых после длительного (более четырех месяцев) периода воздержания от употребления каннабиноидов. Использование комплексного подхода: изучение одновременно не только фазосвязанных (вызванных потенциалов), но и фазонезависимых ответов ЭЭГ (вызванных изменений спектральной мощности), позволило автору выявить те механизмы и стратегии, которые используют лица, ранее употреблявшие каннабиноиды, для выполнения когнитивных задач. Кроме того, были

исследованы особенности межполушарной асимметрии, которые ранее практически не исследовались у лиц, употребляющих каннабиноиды. Впервые при исследовании отсроченных эффектов каннабиноидов на процессы внимания и памяти были получены данные об изменении ранних этапов переработки информации у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, а также о снижении роли левого полушария в процессах семантической обработки информации этими испытуемыми.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, результатов и выводов.**

Диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Исследованы репрезентативные выборки экспериментальной и контрольной групп испытуемых. Употребление каннабиноидов (и их отмена) лицами из экспериментальной группы документально подтверждено, поскольку они состояли на профилактическом учете в филиалах Московского научно-практического центра наркологии Департамента здравоохранения Минздравсоцразвития в связи с употреблением каннабиноидов. Автором диссертационной работы были собраны не только психофизиологические данные, но и данные анамнеза, включающие возраст начала употребления, стаж и частоту употребления каннабиноидов.

Научные положения, выносимые на защиту, обусловлены проведенным анализом имеющихся литературных данных по теме диссертации, выдвижением на их основании гипотезы исследования. В рамках выполненной работы Е.В. Ларионова применяла современные психологические и электрофизиологические методики, а также адекватные статистические методы обработки данных, включая корректно использованные поправки на множественные сравнения. Достоверность полученных результатов позволила автору сделать обоснованные выводы.

### **Личное участие соискателя.**

Автором лично проведен поиск, отбор и анализ научной литературы по теме диссертации, поставлены цели и задачи исследования, собран и обработан экспериментальный материал (данные ЭЭГ и ВП, опросников, психологических тестов). Е.В. Ларионова принимала непосредственное участие в отборе экспериментальной группы лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, и лично подобрала сопоставимую контрольную выборку испытуемых.

### **Значимость для науки и практики.**

В теоретическом плане полученные результаты и выводы расширяют современные представления о влиянии каннабиноидов на деятельность головного мозга человека и нейрофизиологических механизмах обработки информации у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды. Результаты диссертационной работы также вносят существенный вклад в понимание отсроченных эффектов влияния каннабиноидов на процессы внимания и рабочей памяти. Так, в исследовании показано, что когнитивные нарушения вследствие употребления каннабиноидов могут быть стойкими и проявляться

на нейрофизиологическом уровне даже через четыре месяца после отказа от употребления этого психоактивного вещества.

Работа имеет и несомненное практическое значение. В ходе исследования было показано, что сниженная, по сравнению с контрольной группой, амплитуда компонента вызванных потенциалов P100 корреляционно связана с параметрами употребления каннабиноидов, что может послужить материалом для создания новых объективных диагностических методик, основанных на анализе ЭЭГ. Результаты диссертационной работы могут иметь значение для профилактики данной формы аддиктивного поведения.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации, перспективы дальнейшей разработки темы.**

Целесообразно использовать результаты диссертационного исследования в организационно-методической и практической деятельности наркологических и психиатрических учреждений, а также при разработке коррекционных мероприятий для лиц, употреблявших каннабиноиды. Кроме того, перспективным может быть применение полученных ЭЭГ-показателей для дифференциально-диагностических уточнений.

**Публикации по теме диссертации и апробация работы.**

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Результаты диссертации неоднократно были представлены автором на научных конференциях.

Автореферат соответствует основному содержанию работы. Он позволяет получить полное представление о результатах работы и их достоверности, а также об актуальности, новизне и теоретическом и практическом значении выполненной работы.

**Замечания и вопросы.**

Диссертационная работа Ларионовой Е. В. не имеет принципиальных недостатков, которые бы снижали теоретическую и практическую значимость проведенного исследования.

В качестве рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы диссертационного исследования можно рекомендовать автору включение в исследование испытуемых и женского пола. Целесообразно было бы провести сравнение полученных результатов с другими формами аддиктивного поведения (включение групп испытуемых, отказавшихся от употребления героина, метадона, кокаина и т.д., а также групп лиц с нехимическими аддикциями, например, с игровой зависимостью, но отказавшихся от участия в азартных играх и посещающие так называемые группы Анонимных Игроков) хотя бы в форме обсуждения с данными литературы. Это позволило бы оценить специфичность выявленных в работе поведенческих и ЭЭГ особенностей для последствий употребления каннабиноидов.

### **Заключение.**

Диссертационная работа Ларионовой Екатерины Владимировны «Психофизиологические показатели при выполнении заданий на внимание и память у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды» по актуальности, научной новизне, практической значимости, методическому уровню, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов соответствует требованиям пунктов 9-10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (с учетом Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Е.В. Ларионова заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – Физиология.

Отзыв составил Изнак Андрей Федорович, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Отзыв на диссертацию и автореферат Ларионовой Е.В. обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» от 24 декабря 2020 года, протокол № 6.

Составитель отзыва:

Изнак Андрей Федорович,  
доктор биологических наук, профессор,  
заведующий лабораторией нейрофизиологии  
Адрес электронной почты: [iznak@inbox.ru](mailto:iznak@inbox.ru)

Подпись д.б.н., профессора А.Ф. Изнака заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «Научный центр  
психического здоровья», д.м.н., профессор

  
  
А.Н. Бархатова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья»

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Телефон: +7 (495) 109-0393

Сайт: <http://ncpz.ru/>