

Отзыв

официального оппонента кандидата биологических наук Гальпериной Елизаветы Иосифовны, ведущего научного сотрудника группы Возрастной психофизиологии, ученого секретаря Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН) на диссертационную работу Неклюдовой Анастасии Константиновны «Мозговые механизмы обработки ритмических звуков у детей с типичным развитием и нарушением генов MECP2 и SHANK3», представленную к защите в Диссертационный совет 24.1.046.01 при ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук ИВНД и НФ РАН на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 Физиология человека и животных (биологические науки)

Актуальность темы исследования.

Диссертационное исследование, выполненное Неклюдовой А.К., является законченной научной квалификационной работой, посвященной изучению механизмов обработки ритмических звуков при расстройствах аутистического спектра. Неклюдовой А.К. имеет фундаментальный характер и представляет собой развитие одного из перспективных научных направлений - разработка новых экспериментальных подходов к изучению нейрофизиологических процессов, обеспечивающих процессы обработки речевых сигналов в норме и при аутизме. Автор рассматривает процесс обработки речевых сигналов с позиций «временного» и «спектрального» механизмов обработки. Данный подход, безусловно, является наиболее актуальным и современным в когнитивной физиологии. Анализ этих механизмов в процессе восприятия речи актуален как с точки зрения возрастной физиологии и созревания описываемых механизмов в онтогенезе, так и с точки зрения выявления возможных механизмов патологических нарушений при РАС, что открывает пути для разработки лечения либо коррекции возникающих речевых нарушений.

Научная новизна исследования и полученных результатов.

В работе А.К. Неклюдовой впервые на основе сопоставления психофизических и ЭЭГ данных у детей с типичным развитием исследована связь между электроэнцефалографическими показателями реакции мозга на ритмическую звуковую стимуляцию разной частоты (слуховым стационарным ответом и устойчивой волной) и параметрами слухового восприятия. Это позволило прояснить роль временного и спектрального механизмов обработки слуховой информации и проследить, при каких характеристиках ритмического стимула происходит переход между ними. Впервые также исследованы слуховой стационарный ответ и устойчивая волна как компоненты вызванной электрической активности мозга при слуховой ритмической стимуляции у детей с нарушениями генов MECP2 и SHANK3. Изучение этих электроэнцефалографических показателей при моногенных формах РАС является перспективным с точки зрения выявления связи конкретных молекулярно-генетических нарушений с особенностями мозговых механизмов обработки слуховой информации, обнаруженными в некоторых исследованиях с участием детей с аутизмом

Основные положения, выносимые на защиту.

1. При типичном развитии у детей в анализе ритмических слуховых стимулов участвуют как минимум два отдельных механизма обработки слуховой информации: временное различение тонкой ритмической структуры и анализ частотной составляющей ритмического звука. Эти механизмы имеют разную чувствительность к частоте стимуляции и коррелируют с двумя параметрами вызванной электрической активности мозга: первый — временной — со слуховым стационарным ответом, который наиболее выражен для частот в диапазоне около 27-40 Гц, а второй — спектральный — с устойчивой волной, которая максимально выражена на частотах от 40 Гц и выше.

2. У детей с нарушениями генов MECP2 и SHANK3 вызванная активность мозга, связанная с временным механизмом обработки слуховой информации, имеет нарушенную частотную динамику. При нарушении гена MECP2 ответ мозга снижен при стимуляции с частотами 27 и 40 Гц, а при нарушении гена SHANK3 — при стимуляции с частотой 40 Гц. Выявленные различия ЭЭГ показателей свидетельствуют о возможных нарушениях нейрональных механизмов анализа временной структуры слуховой информации при исследованных генетических синдромах.

3. Активность мозга, связанная со спектральным механизмом обработки ритмической слуховой информации, при мутации гена MECP2 оказывается снижена в широком диапазоне частот, а при мутации гена SHANK3 только на частоте 40 Гц.

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

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации А.К.Неклюдовой, характеризуются высоким уровнем обоснованности и достоверности. Это обусловлено грамотным подходом к планированию и выполнению исследования, применением адекватных методологических подходов, используемых материалов и методов, соответствием методов целям и задачам исследования. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, базируются на достаточном объеме полученных автором данных и соотносятся с анализом научной литературы по теме исследования.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

В данном исследовании синдромальные моногенные формы аутизма выступают моделями для изучения нарушения слухового восприятия, что позволяет более детально изучить эту сложную психическую функцию и нейронные механизмы, лежащие в ее основе, что и определяет теоретическую значимость работы. Практическая значимость обусловлена недостатком нейрофизиологических исследований пациентов с нарушениями генов MECP2 и SHANK3, а также возможностью предложить один из способов разделения идиопатического аутизма на подгруппы, связанные с нарушением тех или иных физиологических путей. Более точное понимание связи нарушения двух изучаемых электрофизиологических ответов с генетическими механизмами и психофизическими параметрами позволит использовать их в качестве биомаркеров для дифференциальной диагностики и проверки эффективности терапевтических подходов, а также для оценки нарушений на индивидуальном уровне у неговорящих пациентов, что является важной диагностической задачей.

Содержание работы, ее завершенность и оформление.

Диссертационная работа А.К. Неклюдовой оформлена согласно требованиям пп. 9, 10 и 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 и отвечает требованиям ВАК при Минобрнауки России, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Работа изложена на 104 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 181 наименований, а также списка публикаций по теме диссертации. Работа иллюстрирована 14 рисунками, имеет 2 таблиц и включает 4 приложений.

Во введении автор обосновывает актуальность темы, показывает степень ее разработанности, раскрывает новизну исследования и описывает методы для решения поднятых вопросов. Цель исследования сформулирована однозначно, она логически связана с актуальностью. Задачи соответствуют цели и отражают направленность исследования. Положения, выносимые на защиту, выглядят логично связанными с поставленной целью и задачами исследования.

Первая глава диссертационной работы А.К. Неклюдовой посвящена анализу современного состояния научной проблемы раскрытия мозговых механизмов обработки ритмических звуков у детей с типичным развитием и РАС. Проблема рассматривается всесторонне, с привлечением отечественных и зарубежных литературных источников. Глава содержит 5 подразделов, каждый из которых посвящен различным аспектам проблемы. В целом обзор литературы обширен и завершается обоснованием для постановки задач дальнейшего исследования и обсуждения полученных результатов.

Вторая глава диссертации описывает объекты исследования, методы, использованные для получения необходимых данных. Подробно описываются группы испытуемых, дизайн и процедура исследования, стадии обработки ЭЭГ-сигнала, применяемая статистика. Объем материала является достаточным, выбранные методики отвечают цели и задачам исследования. Подобраны корректные статистические инструменты. Однако, автор приводит не все параметры исследования, так, не указана длительность всего исследования для испытуемого.

Третья глава диссертационной работы посвящена собственно результатам. Она включает в себя 3 раздела с подразделами. Изложение результатов построено по единому плану, последовательное и четкое.

В четвертой главе проводится развернутое обсуждение полученных результатов. Оно включает 3 раздела. Автор соотносит полученные результаты с данными литературы. Особенности механизмов анализа определенных частот сопоставляются с процессами детектирования различных сегментов речи – пауз, тона, слогов и пр. Этот анализ приближает к пониманию механизмов речевых нарушений у больных РАС

Автор рассматривает сочетание временного и спектрального механизмов анализа звуков, опираясь на собственные результаты, полученные на различных частотах, сопоставляя их с ранее полученными в других лабораториях, и пытается построить общую схему. Обсуждаются атипичные закономерности слухового стационарного ответа у больных с синдромом Ретта и Фелан-МакДермид. Такие нарушения принято связывать с нарушением активности парвальбуминовых интернейронов и нарушением баланса возбуждения-торможения.

В разделе заключение изложены обобщения автора, которые опираются на собственные результаты и их физиологическую интерпретацию.

В ходе прочтения работы возникли следующие вопросы к автору:

1. Возрастной разброс в группе детей очень большой – от 5 до 18 лет. Насколько полученные в такой группе данные могут отражать реальные физиологические процессы на различных стадиях онтогенеза?
2. Вы показали, что слуховой стационарный ответ увеличивается с возрастом на 40 Гц, вы приводите литературные данные, что максимума он достигает в подростковом возрасте. Как Вы считаете, какими физиологическими процессами в подростковом возрасте это опосредуется?

Основные положения, выводы и научно-практические рекомендации автора логически обоснованы и полностью вытекают из полученных фактов. Вышеуказанная структура диссертации позволила автору наиболее четко и грамотно раскрыть суть работы и поделиться полученными результатами.

Обоснованность выводов определяется грамотно поставленным научным вопросом, определением задач, методов и методологии решения этих задач, достаточным числом наблюдений, продуманным методическим и методологическим дизайном исследования. Практические рекомендации опираются на данные диссертационной работы и обоснованы сформулированными доводами.

Автореферат отражает основное содержание диссертации. Его оформление полностью соответствует требованиям ВАК.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для кандидатских диссертаций, входящих также в базу Scopus. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на региональных, всероссийских и международных конференциях, конгрессах, симпозиумах.

В частности, материалы и результаты диссертации были представлены и докладывались на семинарах и конференциях: на XXV, XXVI, XXVII научных школах-конференциях молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии (ИВНД и НФ РАН, г. Москва, 2021, 2022, 2023), на VII Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (г. Судак, 2021), на встрече международного Общества изучения аутизма (Insar 2021), на встрече Общества биологической психиатрии (SOBP 2022), на мировом Конгрессе по психиатрии (2022), на международном Конгрессе по клинической нейрофизиологии (ICCN 2022), на международной конференции «Речь, грамотность и дислексия» (2022), а также неоднократно обсуждались на семинарах лаборатории высшей нервной деятельности человека ИВНД и НФ РАН.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты и выводы диссертационной работы А.К. Неклюдовой, полученные в ходе выполнения исследования, представляют научный и практический интерес для нейрофизиологов, нейробиологов, широкого круга специалистов, работающих с детьми с РАС.

Они могут быть использованы в научно-исследовательской работе Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук ИВНД и НФ РАН, а также в других исследовательских коллективах, при составлении курса лекций по современной нейрофизиологии и пр.

Развитие данного направления позволит описывать и выделять эндофенотипы РАС с использованием объективных параметров.

Заключение.

Диссертационная работа Неклюдовой Анастасии Константиновны «Мозговые механизмы обработки ритмических звуков у детей с типичным развитием и нарушением генов MECР2 и SHANK3», по актуальности, содержанию, объему, научной новизне, теоретической и практической ценности, использованным методам исследования, полученным результатам и их достоверности, обоснованности выводов, научно-практическим рекомендациям полностью соответствует всем требованиям пп. 9, 10 и 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016 №336, с поправками от 01.10.2018г. №1169) и отвечает требованиям ВАК при Минобрнауки РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Неклюдова Анастасия Константиновна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 - Физиология человека и животных (биологические науки).

Официальный оппонент:

Гальперина Елизавета Иосифовна,
Кандидат биологических наук,
ведущий научный сотрудник, группы Возрастной психофизиологии,
ученый секретарь Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук
(ИЭФБ РАН),

Шифр и наименование специальности официального оппонента:
03.00.13 - физиология)



Подпись руки Гальперина Е.И.
удостоверяю (Минцова И.Д.)
зав. канцелярией
Ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института эволюционной
физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук

24.04.2024