

УТВЕРЖДАЮ

ДИРЕКТОР ФЕДЕРАЛЬНОГО  
БЮДЖЕТНОГО  
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ  
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ



2024 г

## ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» Российской Федерации на диссертационную работу Неклюдовой Анастасии Константиновны «Мозговые механизмы обработки ритмических звуков у детей с типичным развитием и нарушением генов *MECP2* и *SHANK3*», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.5. — «Физиология человека и животных» (биологические науки)

### **Актуальность диссертационного исследования**

Диссертационная работа Неклюдовой Анастасии Константиновны посвящена современному направлению нейрофизиологии человека - поиску механизмов функционирования мозга у детей в норме и при психической патологии. Работа представляет большой научный интерес, позволяя подойти к пониманию того, как происходит обработка сенсорной информации в норме и что происходит при нарушении функционирования мозга при генетически дифференцированных (синдромальных) формах психической патологии. Автор исследует эти нарушения деятельности мозга с помощью анализа изменений

электроэнцефалографических параметров- высокочастотной ритмической активности – (гамма –ритмов) при предъявлении соответствующих частот слуховой стимуляции. Сравнение реакции на эту стимуляцию у нормотипичных детей и детей с генетически обусловленными формами нарушениями слухового восприятия позволяют подойти к пониманию механизмов нарушения функционирования мозга. Изменение гамма-ритма (ритмической электрической активности мозга на частоте >30 Гц) считается одним из маркеров нарушения баланса возбуждения/торможения. Этот дисбаланс является распространенным механизмом при расстройствах аутистического спектра (РАС), который отвечает за обучение и память, когнитивный, сенсорный и моторный дефицит, возникающие при них. Он обусловлен, прежде всего, аномальной глутаматергической и гамкергической нейротрансмиссией в ключевых областях мозга, таких как неокортекс, гиппокамп, миндалина и мозжечок. Обоснованное понимание этого дисбаланса в мозге позволит улучшить диагностику этих расстройств и найти более обоснованные подходы к их терапии.

### **Структура и содержание работы**

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, 4 глав (литературный обзор, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение) выводов и заключения, приложений. Основной текст занимает 66 машинописных страниц, список цитируемой литературы содержит 165 наименований, из них 163 наименований работ на иностранных языках. Представленный текст проиллюстрирован таблицами и рисунками. Приложения содержат демографические и клинические данные участников с генетическими синдромами,

результаты статистического анализа и образцы информированного согласия для родителей.

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

Только совсем недавно был описан ряд новых нейрофизиологических характеристик, которые могут служить опосредованными маркерами торможения и возбуждения в ЦНС. Оценка этого баланса с помощью новых электроэнцефалографических (ЭЭГ) показателей может быть полезной для выявления подгрупп внутри таких крупных диагностических категорий таких как расстройства аутистического спектра. Использование этих показателей для двух групп пациентов с синдромальными формами расстройств аутистического спектра показало чрезвычайную эффективность такого подхода.

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

Автор для выяснения связи изменениями на генетическом уровне с нарушениями в развитии речи и слуховом восприятии, выбрала 2 генетически детерминированных расстройства, сочетающих проявления аутизма и нарушения речи. Выбор методов соответствовал научной задаче автор - исследовались электрофизиологические ответы при ритмической слуховой стимуляции с разной частотой. Предыдущие исследования показали изменения работы как временного механизма обработки слуховых стимулов (слухового стационарного ответа), так и спектрального (устойчивой волны) у детей с РАС. Выбор такого диапазона автор объясняет тем, что слуховой стационарный ответ, который соответствует временному механизму, и устойчивая волна, которая связана со

спектральным ответом, имеют разную частотную специфичность. Полученные результаты показали особенности слухового восприятия при синдромальном аутизме и связь конкретных генетических нарушений с изменениями в восприятии сложных ритмических сигналов.

### **Личный вклад автора**

Автор собрала две достаточно большие группы пациентов с синдромальными формами РАС, самостоятельно провела экспериментальные исследования, обработала полученные данные и сделала обоснованные выводы.

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

Применение автором этого нового подхода на двух генетически однородных группах детей : пациентов с синдромом Ретта и синдромом Фелан-МакДермид) показало его эффективность и открывает новые возможности диагностики, позволяя выделять определенные подгруппы пациентов и, следовательно, подбирать индивидуализированные стратегии лечения.

### **Рекомендации по использованию результатов диссертации, перспективы дальнейшей разработки темы**

Желательно использовать примененные в данном исследовании методы в клинической практике, включив их в арсенал нейрофизиологических исследований детей с расстройствами аутистического спектра.

### **Публикации по теме диссертации и апробации работы**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых международными базами данных научного цитирования Scopus и Web of Science Core Collection. Материалы диссертации докладывались на конференциях: XXIV съезд физиологического общества имени И.П. Павлова — Санкт-Петербург, 2023, XXVII научная школа-конференция молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии, 2023, International Society for autism research (Insar) meeting, 2021, Annual Meeting of Society of Biological Psychiatry, 2021, XVII Международном Междисциплинарном Конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии», 2021.

### **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний по работе А.К.Неклюдовой нет, но имеются некоторые пожелания.

Работа выиграла бы, если в ней были представлены описания фоновой ЭЭГ детей с двумя исследованными формами РАС. Известно, что несмотря на общие клинические проявления при этих синдромах выраженность их существенно зависит от многих генетических и клинических особенностей. Например, при синдроме Ретта от типа и положения мутации гена MeCP2, уровня смещения X-инактивации, стадии болезни, наличия эпи-активности. При синдроме Фелан-МакДермид, возможно, от разной выраженности нарушения слуха. Эти данные представлены в таблицах, но хотелось бы иметь возможность увидеть индивидуальные нейрофизиологические особенности нарушения функционирования мозга при этих синдромах на отдельных примерах. Вышеуказанные вопросы и пожелания имеют скорее уточняющий

характер и не влияют на общую высокую положительную оценку проведенного исследования.

### **Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации**

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

### **Заключение**

Диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу на актуальную тему. Новые научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для клинической нейрофизиологии и в целом для понимания того, как происходит обработка сенсорной информации в норме и что происходит при нарушении функционирования мозга при генетически дифференцированных расстройствах. Диссертация написана стилистически грамотным научным языком, хорошо структурирована. Выводы и рекомендации достаточно обоснованы. Работа отвечает критериям Положения о порядке присуждения ученых степеней, 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.

Отзыв на диссертацию и автореферат обсуждены на заседании

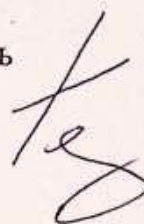
---

«10» апрель 2024 г., протокол № 5

Составитель отзыва:

Горбачевская Наталья Леонидовна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник Лаборатории нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ)

Подпись



Руководитель ведущей организации:

Клюшник Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ НЦПЗ

