

Отзыв официального оппонента Синкина Михаила Владимировича, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отделения неотложной нейрохирургии Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского на диссертационную работу Зигмантович Александры Сергеевны «Анализ нейросетевой организации мозга при прослушивании акустических стимулов разной сложности в норме и при посттравматическом угнетении сознания (данные ЭЭГ и фМРТ)», 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.

Актуальность представленного исследования обусловлена необходимостью углубленного понимания нейрофизиологических основ слухового восприятия и пространственной организации функциональных связей мозга, особенно в условиях воздействия различных звуковых стимулов. В современных условиях, когда количество пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) продолжает расти изучение процессов, происходящих в мозге после таких повреждений, приобретает особую значимость. Трансляция в клинику результатов этого и подобных исследований позволят улучшать качество реабилитации и расширять показания для нейростимуляционных методов воздействия на головной мозг.

Исследование функциональной активности мозга у пациентов с разной степенью восстановления сознания после ТЧМТ позволяет выявить ключевые механизмы, определяющие успешность или неуспешность этого восстановления. В настоящее время особое внимание уделяется изучению пространственной организации функциональных связей в мозге при восприятии как простых, так и сложных звуковых стимулов, что является важным аспектом нейрофизиологии слуха.

Данный подход позволяет глубже понять, как меняется нейросетевая организация мозга в зависимости от состояния сознания и повреждений. Эти

знания имеют фундаментальное значение для дальнейшего развития методов диагностики и лечения пациентов с церебральной патологией.

Кроме того, актуальность темы подчеркивается и растущим интересом к исследованию нейросетевых механизмов, которые лежат в основе различных состояний сознания, особенно включая состояния после травматических повреждений мозга, ЧМТ обычно носит более локальный характер и при ней выше потенциал восстановления.

В условиях стремительного развития нейронаук и увеличения количества исследований в области нейрофизиологии, данная работа представляет собой важный шаг к интеграции знаний о функционировании мозга в норме и патологии, что, в свою очередь, открывает новые возможности для прогресса в клинической практике.

Научная новизна исследований и результатов. Новизна диссертационной работы Александры Сергеевны Зигмантович проявляется в нескольких ключевых аспектах, которые вносят значительный вклад в развитие нейронауки в целом.

Во-первых, автор провела комплексный интегративный анализ данных, полученных с помощью двух ключевых методов функциональной нейровизуализации — электроэнцефалографии (ЭЭГ) и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Такое сочетание методик позволило не только охватить временные и пространственные характеристики мозговой активности, но и получить более полное представление о том, как различные области мозга взаимодействуют друг с другом при восприятии звуковых стимулов разной сложности.

Во-вторых, новизна работы заключается в оригинальности дизайна исследования: анализа реакций головного мозга на разные типы слухового стимула (тон, музыка и песни), в то время как большинство опубликованных работ основаны на исследованиях с применением одного вида стимуляции.

В-третьих, следует отметить использование для анализа локусов межсетевой интеграции (коннективности) ЭЭГ. Судя по результатам, они

показали свою высокую информативность в дополнении к анализу нейронных сетей покоя фМРТ.

В-четвертых, применение автором нового методического подхода к оценке функциональной связности ЭЭГ. Представленный подход основан на сочетании двух методов анализа: корреляции Пирсона и метода причинного анализа Грейнджера. Корреляция Пирсона позволяет оценить степень линейной зависимости между сигналами из различных областей мозга, тогда как анализ Грейнджера выявляет причинно-следственные связи между этими сигналами. В рамках одного исследования такой комбинированный способ был применен впервые, и он позволил более детально и точно изучить взаимосвязи между мозговыми структурами и их функциональную роль при различных когнитивных задачах. Полученные результаты могут стать основой для дальнейших исследований и широко применяться в клинической практике, что подчеркивает общую значимость диссертации.

Таким образом, научная новизна диссертационной работы Александры Сергеевны Зигмантович заключается не только в получении новых данных о функциональной организации мозга, но и в создании новых методик анализа, которые помогут значительно продвинуть как фундаментальные исследования в области нейронаук, так и повлиять на практические аспекты диагностики и лечения пациентов с церебральными нарушениями. Эти результаты открывают новые возможности для дальнейшего изучения мозговой активности и применения полученных знаний в медицинской практике, что делает работу важным вкладом в развитие современной науки и медицины.

Теоретическая и практическая значимость исследования А.С. Зигмантович выражается в разработке и внедрении инновационного методического подхода, который значительно расширяет возможности изучения нейросетевой организации мозга. Основным достижением этого подхода является возможность сопоставления пространственной организации функциональной коннективности, измеренной с помощью ЭЭГ, с сетями, выявленными с помощью фМРТ. Особое внимание уделено анализу зон межсетевой

коннективности — показателя, который позволяет анализировать взаимодействие между различными нейросетями в мозге. Это имеет важное значение для более глубокого понимания того, как разные области мозга работают совместно в условиях различных когнитивных задач, в частности таких, как восприятие различных звуковых стимулов.

Кроме того, работа А.С. Зигмантович продемонстрировала особенности перестройки функциональной коннективности ЭЭГ у пациентов с разными состояниями нарушения сознания, включая обратимые и хронические формы бессознательного состояния. Одним из важных открытий стало выявление повышенной активности связей в затылочно-теменных областях мозга у пациентов с хроническим бессознательным состоянием. При этом реактивность лобных зон межсетевой интеграции, наличие специфичных по отношению к стимулу региональных изменений могут служить индикаторами потенциала восстановления угнетенного сознания даже на стадии акинетического мутизма. Эти результаты подчеркивают различия в нейросетевой организации между различными группами пациентов и указывает на возможные механизмы, лежащие в основе хронических нарушений сознания, а также состояний «скрытого сознания».

Анализ совокупных изменений показателей фМРТ и ЭЭГ после курсового применения рТМС (ритмической транскраниальной магнитной стимуляции) предоставляет важные объективные доказательства эффективности этого терапевтического метода при лечении пациентов с посттравматическим бессознательным состоянием. Включение как фМРТ, так и ЭЭГ в комплексный анализ позволяет более глубоко понять, как рТМС воздействует на функциональную активность мозга, обеспечивая интеграцию данных о его структурных и функциональных изменениях.

Таким образом, работа А.С. Зигмантович не только вносит значительный вклад в теоретическую базу знаний о функциональной организации мозга, но и открывает новые перспективы для разработки более точных и эффективных методов диагностики и лечения пациентов с нарушениями сознания. Это

исследование подчеркивает важность интеграции различных методов нейровизуализации для получения более полных и достоверных данных о работе мозга.

Достоверность и обоснованность выводов и положений. Результаты исследования А.С. Зигмантович основываются на обширном и качественно собранном материале, их надежность подтверждена использованием современных и адекватных статистических методов анализа. Высокая степень достоверности данных подчеркивается тем, что результаты, полученные в различных группах пациентов и у здоровых испытуемых с использованием разных регистрирующих приборов, демонстрируют согласованность между собой, что указывает на их воспроизводимость. Выводы исследования полностью соответствуют поставленным задачам и логически вытекают из полученных данных. Их обоснованность подтверждена детальным обсуждением материала и сравнением полученных результатов с данными, представленными в мировой научной литературе.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов. По результатам исследования А.С. Зигмантович опубликовано 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, оформлен в соответствии с существующими требованиями.

Структура и содержание работы. Диссертационная работа А.С. Зигмантович оформлена в соответствии с требованиями пп. 9, 10 и 14 «Положения и порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842 и отвечает требованиям ВАК при Минобрнауки России, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Работа представлена на 170 страницах машинописного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, методика, результаты, обсуждение, заключение, выводы, список сокращений, словарь терминов, и список литературы, включающий 508 источников. В работе есть 5 таблиц и 28 иллюстраций.

Во введении соискатель четко формулирует основную проблему исследования, подчеркивая её важность и значимость. Обосновывает актуальность темы, рассматривает современные тенденции и научные вызовы, которые обуславливают необходимость данного исследования, проводит тщательный анализ степени разработки темы диссертации в существующей научной литературе, включая обзор текущих исследований и выявление пробелов в знаниях, которые требуют дальнейшего изучения.

Глава «Обзор литературы» состоит из пяти основных подразделов, в которых автор предоставляет исчерпывающую информацию по нескольким ключевым аспектам исследования. Первый раздел подробно описывает проблему посттравматического угнетения сознания, включая её клинические проявления и текущие подходы к диагностике и лечению. Второй посвящен методам регистрации нейрональной активности, таким как электроэнцефалография (ЭЭГ) и функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), а также их применению для изучения функциональных нейронных сетей. Третий анализирует практическое использование этих методов в контексте оценки воздействия акустических стимулов различной сложности на деятельность головного мозга, как в норме, так и при патологии. Четвертый раздел фокусируется на ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) как на методе, модулирующем активность мозга. В нем представлены теоретические основы рТМС, и клиническая эффективность. В каждом из разделов автор уделяет внимание как современным достижениям в этих областях, так и существующим пробелам, обосновывая направления для дальнейших исследований.

Таким образом, обзор литературы охватывает широкий спектр источников и выполнен в полном объеме. Он написан ясно и логично, хорошо структурирован.

В главе «Методика» представлено детализированное описание экспериментальной парадигмы, включая особенности организации и проведения исследований. Эта глава охватывает такие ключевые аспекты, как состав и

характеристика групп испытуемых, описание используемого оборудования и технических средств, а также последовательность проводимых исследований.

Особое внимание уделено методам регистрации и анализа данных, которые были применены для достижения целей исследования. Подробно описаны этапы проведения экспериментов, включая настройки оборудования, параметры стимуляции и методы сбора данных.

Вторая глава включает описание программ и алгоритмов, использованных для обработки и анализа полученных данных. Важно отметить, что примененные методы и подходы полностью соответствуют заявленной цели исследования и задачам, что подтверждает их актуальность и эффективность.

Экспериментальные материалы были подвергнуты статистической обработке с использованием современных и адекватных методов анализа. Это обеспечивает высокую степень надежности и точности полученных результатов, а их интерпретация не вызывает сомнений. Таким образом, методическая часть работы демонстрирует высокое качество проведения исследования и подтверждает достоверность и валидность полученных данных.

В главе **«Результаты»** представлены результаты, полученные в ходе работы. Материал разделен на четыре ключевых раздела, каждый из которых подробно и последовательно освещает результаты исследования. Каждый раздел включает детальное описание данных, полученных в ходе экспериментов, с акцентом на их значимость и интерпретацию. Результаты представлены в структурированной форме, с включением качественных иллюстраций, таких как рисунки и таблицы, которые помогают визуализировать и лучше понять полученные данные.

В главе **«Обсуждение»** А.С. Зигмантович анализирует результаты своего исследования, сопоставляя их с данными, представленными в научной литературе. Соискатель выделяет ключевые моменты, которые позволяют лучше понять, как изменения в коннективности ЭЭГ в ответ на слуховую стимуляцию у пациентов в бессознательных состояниях выявляют скрытые функциональные возможности различных нейронных сетей. Отмечается, что данные изменения могут свидетельствовать о существовании скрытых уровней активности и

взаимодействия нейронных структур, которые ранее могли оставаться недоступными для традиционных методов оценки. Эти результаты имеют значительное значение для изучения посттравматического угнетения сознания, поскольку они предоставляют новые данные для диагностики состояния «скрытого сознания», где пациент может сохранять минимальные признаки сознательной активности. Кроме того, эти результаты имеют важные перспективы для прогнозирования восстановления сознания и разработки более эффективных методов реабилитации.

В разделе «**Заключение**» автор кратко резюмирует ключевые результаты проведенного исследования. Этот раздел логично завершается основными выводами работы, которые четко соответствуют целям и задачам диссертации. Все выводы обоснованы результатами исследования.

Таким образом, диссертация А.С. Зигмантович является полностью законченным самостоятельным научным трудом с оригинальным дизайном и обладающим необходимой научной новизной.

Автореферат представлен на 24 страницах. В него вошли основные результаты работы и выводы автора. Всего по результатам выполненных исследований опубликовано 14 печатных работ, 5 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК и входящих в базы WoS, Scopus и RSCI. Результаты выполненных исследований доложены и обсуждены на 7 конференциях. Таким образом, полученные результаты и основные выводы изложены в научных изданиях с исчерпывающей полнотой.

Замечания. Перечисленное выше подтверждает большой объем научной работы, проделанной автором. Однако при ее изучении у меня возник ряд замечаний и вопросов.

Так, в своей работе автор одновременно использовала классификацию предложенную в 1981 году Т.А. Доброхотовой, содержащую 10 градаций восстановления сознания и современный подход, основанный на шкале CRS-R с делением на 4 уровня. В тексте работы преимущественно используется оценка восстановления сознания по Т.А. Доброхотовой, что вносит определенную

путаницу и делает затруднительной сравнение результатов диссертации с зарубежными работами схожего направления.

Другим ограничением является отсутствие стандартизации выполнения рТМС, и отсутствие группы пациентов, которым проводили ложную стимуляцию. Несмотря на представленную высокую эффективность рТМС для восстановления уровня бодрствования больных с хроническим нарушением сознания, это снижает клиническую убедительность полученных результатов. Однако, данные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования и не снижают его общей научной значимости.

Так же считаю целесообразным в порядке научной дискуссии задать следующие вопросы:

1. Автор указала, что одной из причин, ограничивающих проведение слуховой стимуляции, было появление эпилептиформной активности на ЭЭГ, при этом стимуляцию останавливали. Как часто это происходило, и были ли зафиксированы эпилептические приступы, вызванные звуковыми тонами или музыкальными композициями? Какие были особенности у этих приступов?
2. Насколько валидно применять монтаж с отдельными электродами А1, А2 в качестве референта при анализе коннектома и локализации эквивалентных диполей? Почему не был использован монтаж с усредненным референтом, который лишен методического ограничения изменчивости расстояния между активным и референтным электродом в разных электродных парах, что могло повлиять на амплитуду регистрируемых волн, и, соответственно, на результат вычислений?
3. На чем был основан выбор и последовательность музыкальных композиций при предъявлении их в качестве сложного слухового стимула?

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

Диссертационная работа Александры Сергеевны Зигмантович «Анализ нейросетевой организации мозга при прослушивании акустических стимулов разной сложности в норме и при посттравматическом угнетении сознания (данные ЭЭГ и фМРТ)» соответствует требованиям п. 9-14 «Положения и порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями и дополнениями от 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г., 26 сентября 2022 г., 26 января, 18 марта, 26 октября 2023 г., 25 января 2024 г.), а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных».

Ведущий научный сотрудник
клинической нейрофизиологии
отделения неотложной нейрохирургии
ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
доктор медицинских наук
(3.1.10. Нейрохирургия,
3.1.24 Неврология.
Медицинские науки)

Синкин Михаил Владимирович

«10» сентября 2024 г.

Согласен на обработку моих персональных данных  / М.В. Синкин /

Подпись д.м.н. Синкина М.В. заверяю:

Ученый секретарь
ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
кандидат медицинских наук



Шахова Ольга Борисовна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского» Департамента здравоохранения Москвы (129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3, +7 (495) 608-99-65, sklif@zdrav.mos.ru)