

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Прошиной Екатерины Александровны «Ассоциация полиморфизма гена транспортера серотонина с топологической организацией осцилляторных сетей мозга», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 19.00.02 – «Психофизиология»

Исследование посвящено исследованию сетей покоя, выделяемых на основании ЭЭГ сигнала, с помощью инструментария теории графов. В качестве испытуемых выступают здоровые люди, однако учет полиморфизма 5-HTTLPR, ассоциированного с риском аффективных и тревожных расстройств, обуславливает и некоторую клиническую релевантность работы. Актуальность исследования обусловлена недостатком понимания вклада S-аллели HTTLPR в параллельное развитие когнитивной успешности и высокого риска различных психических расстройств, а также того, в каком звене переработки эмоционально окрашенной информации возникает нарушение, и какие системные механизмы работы головного мозга в целом и серотонинэргической системы в частности являются его субстратом. Принципиальная новизна работы заключается в попытке автора показать связь между организацией спонтанной активности головного мозга испытуемых с LL-генотипом и S-аллелем и степенью эмоциональной уязвимости. Таким образом, метрики теории графов, по сути, рассматриваются в качестве эндотипов.

Предметом исследования являются показатели сетевой организации активности мозга у здоровых людей в контексте полиморфизма HTTLPR. Обоснованность положений, вынесенных на защиту, результатов и выводов диссертации обеспечивается исчерпывающим обзором литературы, достаточно большой выборкой, продуманной методологией и методикой исследования.

В исследовании показано, что L-гомозиготы отличаются большей плотностью источников тока в ряде регионов интереса, включая орбитофронтальную кору (в альфа-диапазоне), верхнюю височную извилину (в бета-2 полосе) и кору островка (для бета-3 активности). Также участники с LL-генотипом характеризуются более выраженными показателями функциональной связи сигналов ЭЭГ во всех исследованных частотных диапазонах между областями, распределенными практически по всей поверхности коры, и более сильным диффузным ослаблением связей сигнала ЭЭГ в альфа-2-полосе при открывании глаз, условно центрированным вокруг хаба в левой коре островка. Продемонстрированы различия между группами в уровне кластеризации и индексе малого мира, зависящие от конкретного частотного диапазона. Результаты интерпретируются в терминах эффективности глобального функционирования головного мозга у носителей LL-генотипа и S-аллеля. Наконец, было показано взаимодействие факторов генотипа и выраженности негативных эмоций во время записи, влияющих на коэффициент кластеризации и индекс малого мира в альфа-2 полосе. На этих данных базируется идея автора о переходе от генотипа к эмоциональной уязвимости через организацию работы мозга в контексте обработки эмоционально негативной информации.

Тем не менее, были сформулированы некоторые замечания и вопросы к данной работе, не снижающие, однако, ее ценность и не касающиеся достоверности полученных результатов:

1. Владея общей информацией о функциональной роли конкретных частотных диапазонов ЭЭГ и конкретных структур головного мозга, можно было бы сформулировать априорные гипотезы как относительно региона интереса, так и для полосы спектра.
2. Интерпретация результатов на с. 84-85, приведенная на с. 94-95, предполагает, что специфика гомозигот по L аллели состоит в том, что при высоком уровне негативных эмоций у них растет кластеризация и индекс малого мира в альфа-2 диапазоне, что отражает более совершенную эмоциональную само-

регуляцию этих испытуемых. Эта интерпретация подошла бы случаю, при котором носители S аллеля имели бы низкие значения кластеризации и индекса малого мира вне зависимости от уровня негативных эмоций. Поскольку эти испытуемые, напротив, характеризуются высокими показателями сетевой организации при любом уровне негативных эмоций, специфика LL-испытуемых, вероятнее, состоит в более разреженных кластерах у лиц, испытывающих меньше негативных эмоций. Также не был обоснован логический переход от измеренного уровня негативных эмоций к активации защитного или копинг-поведения, которое специально не измерялась.

3. Отождествление эмпирически выделенных регионов в орбитофронтальной, височной и островковой коре с DMN и переход к известным из литературы функциям DMN (с. 86), кажется не вполне корректным. DMN достаточно симметрична, в то время как результаты строго латерализованны (с. 74). Ключевые узлы DMN (задняя поясная извилина, медиальная префронтальная кора) в результатах не воспроизводятся, кроме того, кора островка обычно ассоциируется с SN, находящейся с DMN в относительно антагонистических отношениях.

4. Дробление обзорной части работы видится чрезмерным, а рассмотрение отдаленных исторических аспектов проблемы (§1.8) – избыточным.

Личное участие автора в сборе значительного массива данных демонстрирует высокую мотивацию к научной работе. Самостоятельная реализация сложного специального статистического анализа показывает компетентность Е.А. Прошиной как исследователя, выходящую за рамки физиологии и включающую серьезные математические навыки. Текст диссертации отражает сформированные навыки грамотного и логичного изложения хода и результатов исследования; обзорная часть и интерпретация данных в контексте корпуса исследований предшественников демонстрирует широкую психофизиологическую эрудицию автора.

Получены интересные результаты, раскрывающие влияние полиморфизма 5-HTTLPR на функциональную сетевую организацию головного мозга

в состоянии покоя, и позволяющие по-новому посмотреть на классические результаты о связи обозначенного полиморфизма с риском развития депрессии, так и на противоречащие данные. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, отвечающей паспорту 19.00.02 – «Психофизиология».

Основной текст работы изложен на 99 печатных листах, диссертация также содержит 2 приложения, 10 рисунков и 3 таблицы. Список литературы представлен 41 отечественным и 465 зарубежными источниками. Автореферат отражает основное содержание диссертации, содержит обоснованные выводы, отвечает требованиям ВАК РФ.



Таким образом, диссертация Прошиной Екатерины Александровны «Ассоциация полиморфизма гена транспортера серотонина с топологической организацией осцилляторных сетей мозга» по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует пунктам 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 19.00.02 – психофизиология.

Официальный оппонент
Ведущий научный сотрудник ФИЦ ФТМ,
НИИ МББ, лаб. компьютерных систем биоуправления
кандидат биологических наук

«20» апреля 2021 г.



 / М.Е. Мельников /

Личную подпись  М.Е.
Заверяю
Начальник отдела кадров  О.Л.
20 04 2021 