

ОТЗЫВ

на диссертацию 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

Серотонин относится к числу основных нейромедиаторов и вовлечен в регуляцию широкого спектра физиологических функций [Бохан с соавт., 2013]. Нарушение работы серотонинергической системы мозга может приводить к развитию многих психических расстройств и изменений поведения: к депрессии [Lesch, 1997], занимающей третью позицию среди причин утраты здоровья в списке Global Burden of Disease, 2008г., к суицидальному [Arango et al., 2003] и агрессивному поведению [Бохан с соавт., 2013], наркотической зависимости, игромании и др. У пациентов с черепно-мозговой травмой состояние этой системы определяет степень выраженности когнитивной дисфункции после черепно-мозговой травмы [Селянина, 2015] и значимо в контексте восстановления угнетенного сознания [Семенова, Сиднева, 2014]. Даже этот неполный перечень свидетельствует о **высокой медико-социальной значимости проблемы оценки состояния серотонинергической системы** на основе объективных, желательных доступных и малозатратных, показателей

Одним из маркеров индивидуальной вариабельности серотонинергической функции является транспортер серотонина. У человека он кодируется геном SLC6A4, локализованным на 17-й хромосоме, и его полиморфизм (в виде короткого аллеля S или длинного L) детерминируется генетически. Наличие короткого аллеля связывают в литературе, с одной стороны, с уязвимостью перед развитием психических заболеваний, а с другой - с некоторым превосходством в интеллектуальной сфере. Присутствие же аллеля L - с более адаптивным реагированием на внешние или ситуационные воздействия, обеспечивающим т.о. сохранность психического здоровья.

Следует отметить имеющиеся сложности выявления функциональных маркеров, а также исследования психофизиологических особенностей носителей этих аллелей: ограничения в проведении генетической экспертизы, недостаточная разработанность и надежность поведенческих методик. В этой связи, исходя из доступных для автора возможности генетического анализа, **целью данной работы** стало выявление связанных с полиморфизмом гена транспортера серотонина эндофенотипических (т.е. промежуточных между генетикой и поведением) показателей на основе анализа электроэнцефалограммы. Для достижения поставленной цели были сформулированы 4 задачи по выявлению особенностей ЭЭГ, коррелирующих (ассоциированных) с полиморфизмом

транспортера серотонина у здоровых испытуемых. Подобная **направленность исследования представляется логичной и обоснованной.**

Следует особо подчеркнуть **сложности и новации методического подхода**, используемого в работе. С одной стороны, это **генотипирование**, т.е. современный генетический анализ по выявлению полиморфизма 5-HTTLPR. Кроме того, **психометрический анализ** – на основе оценки результатов тестирования испытуемых с помощью оригинального опросника, составленного Г.Г.Князевым, позволяющего определить выраженность спонтанных мыслей во время ЭЭГ исследования. И, наконец, **анализ** данных многоканальной ЭЭГ, зарегистрированной при закрытых (5 минут) и открытых глазах (5 минут), на основе **оценки функциональной коннективности** биоэлектрической активности головного мозга с привлечением **графового анализа**. Важно отметить, что подобный подход, успешно развиваемый в последнее десятилетие зарубежными коллегами, в России осваивается и применяется автором диссертации и ее научным руководителем одними из первых. При этом была использована более сложная, но и более информативная модификация метода на базе специализированной международной программы sLORETA (Pascual-Marqui, 2002). Она включала первичный анализ плотности источников тока составляющих ЭЭГ по диапазонам физиологических ритмов и определение их координат в объеме головного мозга, оценку межструктурных функциональных связей сигналов ЭЭГ, определяемых по индексу отставленной фазовой синхронизации, моделирование связей граф-теоретическими методами, а также статистический анализ по определению сопряженности выявленных характеристик осцилляторных сетей ЭЭГ (плотности распределения источников, показателей коннективности) с особенностями генотипа и эмоционального состояния во время записи ЭЭГ.

Важно отметить **определяющий личный вклад автора** в выполнении сложного полидисциплинарного диссертационного исследования: участие в сборе и психометрических, и генетических, и ЭЭГ данных, а также проведение первичного анализ ЭЭГ, и сложного вторичного статистического анализа.

Обоснованность результатов и выводов работы определяется современными методами исследования, используемыми в работе (указаны ранее), репрезентативностью и достаточной однородностью выборки наблюдений (113 испытуемых, средний возраст 25,2 лет, люди с высшим образованием или студенты вузов), а также интегральным статистическим анализом полученных данных. Последний включал использование полно-факторных моделей второго уровня (second-level full factorial design) в пакете SPM 12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) (с контролем ложноположительных результатов с помощью двойного порога: на уровне вокселя ($p < 0.001$) и на уровне кластера (поправка FWE, $p < 0.05$). В качестве факторов выступали генотип (LL-генотип и LS + SS), состоянием (закрытые и открытые глаза), а также частотный диапазон ЭЭГ.

Подтверждением убедительности полученных данных являются также статьи, прошедшие научную экспертизу и опубликованные по результатам работы в авторитетных зарубежных журналах.

К числу **наиболее интересных и значимых результатов** проведенного исследования можно отнести следующие.

1) Высокий процент носителей аллелей LS + SS (73%), выявленный в практически случайной выборке жителей Новосибирска молодого возраста, исходя из данных обзора литературы, может представлять интерес не только для психофизиологии, но также для педагогики и даже для социологии и политологии (в контексте оптимизации общественного устройства).

2) Показано ослабление плотности источников высокочастотных составляющих ЭЭГ (альфа₂, бета₂, бета₃) в ряде функционально значимых отделов мозга (орбитофронтальная кора, верхняя височная извилина, островковая кора) у носителей S-аллеля по сравнению с носителями LL-генотипа. По топографии указанные области совпадают с компонентами сетей покоя DMN (причастной к обработке информации о самом себе и коррелирующей с уровнем сознания при патологии), эмоциональной [Sabatinelli et al., 2017], нарушаемой при депрессии, а также сети оценки значимости (salience network). Эти данные относятся к числу объективных функциональных предпосылок ослабления у носителей S-аллеля процессов самоконтроля и устойчивости к депрессии.

3) У носителей S-аллеля 5-HTTLR, по сравнению с L-гомозиготами, в большинстве частотных диапазонов ЭЭГ выявлено также снижение функциональной коннективности, оцениваемой на основе показателя фазовой синхронизации, в орбитофронтальной коре, верхней височной извилине, островковой коре. Важно подчеркнуть, что эти различия в большей степени касаются левого полушария, преимущественно задействованного в переработке информации от внешнего мира, а также организации речевой функции. Полученный результат можно отнести к числу объяснений ослабления адаптивных возможностей носителей S-аллеля.

4) Граф-теоретический анализ позволил выявить различия свойств осцилляторных сетей ЭЭГ в группах с полиморфизмом гена SLC6A4: носители S-аллеля имеют более низкий показатель малого мира (свидетельствующий об эффективности передачи информации) в низкочастотных диапазонах дельта и тета, но более высокий - в высокочастотных диапазонах альфа 2 и бета 1, бета 2, бета 3 по сравнению с L-гомозиготами. По мнению автора, именно эта диссоциация отражает предрасположенность к эмоциональным расстройствам, присущую носителям S-аллелей, и, с другой стороны, их превосходство в некоторых когнитивных областях.

Таким образом, в работе выявлены объективные ЭЭГ-особенности пространственной организации деятельности мозга носителей S-аллеля 5-HTTLR, по сравнению с L-гомозиготами, способствующие объяснению психофизиологических различий здоровых людей с полиморфизмом гена SLC6A4.

Следует особо подчеркнуть **высокую информативность литературного обзора** диссертации, занимающего 45 страниц и основанного на данных более 500 литературных источников, преимущественно англоязычных. Можно выделить несколько направлений, по которым автор проводит глубокий анализ современного состояния исследований, причем, в историческом ракурсе. К их числу, в частности, относятся 1) полиморфизм гена транспортера серотонина и эмоционально-когнитивные особенности человека; 2) структурно-функциональная детерминированность ритмов ЭЭГ; 3) решение обратной задачи при локализации нейронных источников, а также анализ коннективности ЭЭГ в программе sLORETA. Поскольку многие сведения, приведенные в литобзоре, недостаточно освещены в отечественной литературе, считаю целесообразным рекомендовать опубликование нескольких его фрагментов в виде отдельных тематических обзорных публикаций на русском языке.

Диссертация оформлена по классической схеме и включает введение, обзор литературы, описание методов исследования и условий постановки экспериментов, результаты собственных исследований, обсуждение, заключение и выводы. Работа изложена на 153 страницах текста, содержит 8 рисунков, 3 таблицы и 2 графика, список литературы, включающий 506 источников (41 из которых на русском языке), а также приложения.

Принципиальных замечаний к содержанию интересной и многоплановой диссертационной работы Е.А.Прошиной не имею. В качестве редакционного недочета можно отметить не совсем удачный литературный оборот “на уровне мозга”, многократно повторяемый в тексте. К числу недостатков оформления относится отсутствие на рис.3,4,7,8, 10 (справа) указания стороны изображений головного мозга.

Кроме того, хотелось бы узнать мнение Е.А.Прошиной по следующим вопросам:

- 1) Каковы представления автора о возможном практическом использовании полученных данных? В частности, по поводу возможной коррекции "недочетов" в системной организации церебральной активности у носителей S-аллеля гена транспортера серотонина?
- 2) Насколько специфичны по отношению к серотонинергической системе, по мнению автора, выявленные в работе и топографические, и частотные, генетические обусловленные, маркеры ее активности?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Прошиной Екатерины Александровны «Ассоциация полиморфизма гена транспортера серотонина с топологической организацией осцилляторных сетей мозга» 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.

Контактные данные :

Доктор биологических наук,
зав. Лабораторией общей и клинической
нейрофизиологии
ФГБУН “Институт высшей нервной
деятельности и нейрофизиологии РАН”,
Москва, 117485, ул. Бутлерова, д. 5 А,
Тел.8(495)9728559, ESharova@nsi.ru

Специальность, по которой защищена диссертация д.б.н. оппонентом:
03.00.13 – физиология человека и животных

Елена Васильевна Шарова

19.03.2021

Подпись доктора биологических наук,
зав. Лаб. общей и клинической
нейрофизиологии
ФГБУН “Институт высшей нервной
деятельности и нейрофизиологии РАН”,
Е.В. Шаровой удостоверяю:



Подпись т. Шаровой Е.В.
УДОСТОВЕРЯЮ

Кузьмина Т.Н.