

## Отзыв

научного консультанта д.б.н., профессора. В.В.Раевского  
о соискателе ученой степени доктора биологических наук Е.Ю.Ситниковой

Евгения Юрьевна Ситникова окончила в 1996 году Ветеринарно-биологический факультет Московской Академии Ветеринарной Медицины и Биотехнологии по специальности биофизика. Курсовую и дипломную работу она выполняла в лаборатории нейроонтогенеза Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. После окончания Академии Е.Ю.Ситникова поступила в Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН в качестве стажера-исследователя лаборатории нейроонтогенеза, а по завершению стажировки была зачислена в аспирантуру. За время работы в Институте Евгения Юрьевна глубоко освоила проблему формирования функций в процессе индивидуального развития, что позволило ей успешно защитить диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

С 2001 года Е.Ю.Ситникова проходила стажировку в Университете Наймегена (Radboud University of Nijmegen), Нидерланды. В этот период она овладела новыми теоретическими знаниями в области генетически детерминированной патологии – абсанс эпилепсии и освоила современные методы исследования природы этого заболевания. По результатам, полученным во время стажировки в Нидерландах, ею была опубликована серия работ в престижных международных журналах.

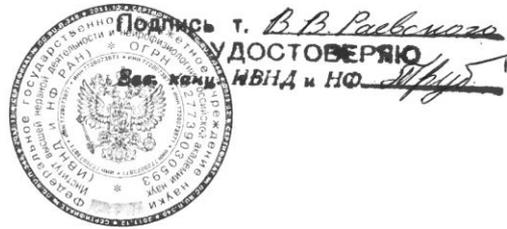
После завершения работы в Нидерландах Евгения Юрьевна вернулась в Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. В течение последующих лет Е.Ю.Ситникова творчески синтезировала опыт работы, приобретенный в Институте и во время зарубежной стажировки, выполнив оригинальное исследование, существенная часть которого посвящена изучению роли сенсорных факторов раннего онтогенеза в развитии абсанс эпилепсии. Результаты ее работ нашли отражения в научных статьях, опубликованных в рецензируемых отечественных и международных журналах.

Е.Ю.Ситникову характеризуют неподдельный интерес к научным исследованиям, совершенное владение современными электрофизиологическими и морфологическими методами, глубокие теоретические знания. Можно с уверенностью сказать, что в лице Евгении Юрьевны мы имеем абсолютно сложившегося, самостоятельного, высококвалифицированного специалиста, способного успешно решать сложные научные проблемы.

Зав. лабораторией нейроонтогенеза,  
Института высшей нервной деятельности  
и нейрофизиологии РАН,  
д.б.н., профессор



В.В.Раевский



## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Евгения Антоновича Юматова на диссертацию Евгении Юрьевны Ситниковой " Структурно-функциональная организация соматосенсорной системы в норме и при абсанс-эпилепсии", представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология

### **Актуальность работы.**

Онтогенез сенсорных систем и развитие интегративных функций мозга представляют собой приоритетные направления современной физиологии. Развитие многих нервных болезней тесно сопряжено с изменением механизмов сенсорного обеспечения функций головного мозга. В связи с этим научная проблема, которую решает Е.Ю. Ситникова в своей диссертационной работе - механизмы индивидуального развития соматосенсорной системы, является важной и актуальной.

Последние достижения в области генетики позволили вскрыть молекулярно-генетические основы многих наследственных болезней. Тем не менее, клинические проявления многих генетически детерминированных заболеваний зависят от факторов внешней среды. Механизмы эпигенетического контроля наследственных заболеваний малоизучен и представляет особый интерес, что мотивирует диссертанта к исследованию сенсорных факторов развития абсанс-эпилепсии - распространенной патологии нервной системы, имеющей генетический субстрат.

### **Степень новизны и обоснованность.**

Выбор крыс линии WAG/Rij в качестве объекта исследования является обоснованным. Е.Ю. Ситникова приводит данные литературы относительно того, что крысы этой линии служат адекватной моделью абсанс-эпилепсии и демонстрирует результаты собственных исследований (глава 2), свидетельствующие о сходимости энцефалографических характеристик эпилептических разрядов "пик-волна" у крыс WAG/Rij и у человека.

Диссертант тщательно подходит к выбору методов исследования. Для решения заявленных задач Е.Ю. Ситникова использует традиционные методы анализа, а также внедряет новые алгоритмы, что делает работу оригинальной. Среди новых методов можно выделить оригинальный подход к анализу вариативности частотно-временной структуры ЭЭГ - адаптивный вейвлетный анализ, основанный на использовании "шаблонного" фрагмента ЭЭГ в качестве материнского вейвлета в процедуре непрерывного вейвлетного преобразования. Широко используемый набор математических средств, усовершенствованных и адаптированных для анализа активности головного мозга, представляет безусловную новизну диссертации. В частности, исследование взаимодействий в таламо-кортикальной нервной сети с использованием расчетов "причинности по Грейнджеру", опубликованное в 2008 году, было одной из первых в мире работ, где этот математический аппарат был использован для выявления причинно-следственных взаимосвязей между областями головного мозга.

Анализ экспериментальных данных проведен тщательно и корректно. Качество статистической обработки результатов не вызывает сомнений. Выводы полностью обоснованы, сформулированы корректно и звучат убедительно. Доказательная база диссертационной работы Е.Ю. Ситниковой построена на обширном экспериментальном материале, полученном на лабораторных крысах нескольких имбредных линий (WAG/Rij, Wistar, ACI). Эксперименты выполнены с использованием широкого спектра стандартных методов исследования нервной системы (микроэлектродный метод исследования активности одиночных нейронов, гистологические и электроэнцефалографические методы). Четкость постановки экспериментов, обоснованность интерпретаций и высокая научная квалификация автора позволили решить заявленные задачи и достичь цели.

### **Оценка научной и практической значимости, перспективность.**

В мировой литературе укоренилось мнение, что приступы абсанс-эпилепсии (малый эпилептический припадок, *petit mal*) не имеют явных предвестников, таких как, например, эпилептическая аура перед началом больших эпилептических припадков (*grand mal*).

Диссертант впервые обоснованно заявляет о предсказуемости абсанс-эпилепсии и демонстрирует характерные изменения на ЭЭГ, предшествующие появлению характерной для абсанс-эпилепсии "пик-волновой" активности у крыс линии WAG/Rij (одновременное появление дельта  $\sim 4.1$  Гц и тета  $\sim 8.6$  Гц активности). Обнаружение характерного паттерна ЭЭГ перед началом эпилептической активности стало возможным благодаря внедрению высоких стандартов цифровой записи ЭЭГ, которые включали: использование высокого разрешения во времени с частотой опроса каналов 1024 в секунду, что значительно превышает традиционно используемые значения; использование эпидуральных и транскраниальных электродов для записи электрической активности головного мозга, что повысило пространственное разрешение метода; а также применение современного математического аппарата частотно-временного анализа ЭЭГ.

Обнаружение электроэнцефалографических признаков, предшествующих абсанс-эпилепсии, имеет значение для клинической практики и может стать основой для диагностики этой болезни на доклинической стадии. Это открывает дорогу новому перспективному направлению по разработке принципов ранней диагностики нервных заболеваний (в т.ч. абсанс-эпилепсии). Дальнейшее продвижение в этом направлении позволит выработать комплекс превентивных мер для коррекции (ослабления или предотвращения) развития неврологических патологий у лиц с соответствующей генетической предрасположенностью.

Относительно патогенеза абсанс-эпилепсии в настоящее время существуют несколько концепций, которые по-разному оценивают источник эпилептической активности. Данные, представленные в диссертации, убедительно доказывают правомерность "теории кортикального очага", согласно которой соматосенсорная кора играет ведущую роль в формировании эпилептических разрядов "пик-волна". Многие исследователи придерживаются мнения о том, что источником пик-волновых разрядов служат нейроны ретикулярного ядра таламуса. Результаты работы Е.Ю.Ситниковой противоречат этой точке зрения: автор приходит к заключению, что ретикулярное ядро таламуса играет вспомогательную роль в развитии спонтанной (нефармакологической) абсанс-эпилепсии.

Кроме того, диссертант приводит ряд убедительных аргументов, противоречащих общепринятой точке зрения о тесной взаимосвязи механизмов формирования пик-волновых разрядов и сонных веретен (т.н. "кортико-ретикулярная" теория). Эта позиция подкреплена обширным литературным материалом и изложена в обзорной статье, опубликованной в международном журнале *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [van Luijtelaaar & Sitnikova, 2005]. В работе суммированы результаты совместных исследований Е.Ю. Ситниковой с коллегами из Нидерландов и описаны глобальные и локальные процессы в таламо-кортикальной системе, обуславливающие формирование пик-волновой активности.

Междисциплинарная направленность исследований Е.Ю.Ситниковой, нашла отражение в монографии "Вейвлеты в нейродинамике и нейрофизиологии", которая была написана в соавторстве со специалистами в области физико-математических наук. В целом, работа Е.Ю. Ситниковой открывает новое перспективное направление современной нейронауки, основанной на тесной интеграции нейробиологии, математики и физики.

### **Изложение, оформление.**

Диссертация изложена в монографическом стиле и состоит из введения, пяти глав, демонстрирующих результаты собственных исследований, обсуждения и выводов. Список процитированной литературы содержит 523 источника. Материалы диссертации изложены на 280 страницах машинописного текста, проиллюстрированы 86 рисунками и 23 таблицами.

В Главе 1 исследованы проблемы морфо-функциональной организации соматосенсорной системы. Раздел 1.5 Главы 1 посвящен анализу вызванной активности нейронов разных слоев

соматосенсорной коры в ответ на специфическую стимуляцию вибрисс у крыс линии Wistar. Диссертант выделяет два типа ответов нейронов: лемнисковые (фазические) и паралемнисковые (тонические) и заключает, что поток "лемнисковой" информации поступает в слои VI и Vb соматосенсорной коры, а паралемнисковой - слой Va. В Разделе 1.6 описана гетерохрония вызванной активности нейронов соматосенсорной коры. Установлено, что удаление вибрисс в течение критического периода развития (первые три недели жизни) способствует формированию ответов, не типичных для исследованных слоев коры.

В Главе 2 представлены результаты экспериментов, доказывающих ключевую роль соматосенсорной коры в формировании генерализованных эпилептических разрядов "пик-волна". Показано, что обратимая инактивация соматосенсорной коры у крыс WAG/Rij путём однократной микроинъекции 2% раствора лидокаина вызывает снижение числа эпилептических разрядов. В Разделе 2.7 проведен сравнительный анализ цитоструктуры неокортекса у крыс WAG/Rij и контрольной линией крыс ACI. Обнаружено, что основные микроструктурные изменения клеточного состава неокортекса при абсанс-эпилепсии затрагивают глиальные клетки.

Глава 3 описывает таламо-кортикальные механизмы абсанс-эпилепсии. В Разделе 3.4 продемонстрированы результаты частотно-временного анализа электрической активности лобной коры и таламуса перед началом пик-волновых разрядов у крыс WAG/Rij. По результатам спектрального анализа Е.Ю. Ситникова делает вывод о существовании медленно-волновой активности в диапазоне от 1 до 14 Гц на ЭЭГ перед началом разрядов "пик-волна".

В Разделе 3.6 описаны результаты анализа функции когерентности, характеризующей процесс синхронизации таламо-кортикальной сети при инициации пик-волновых разрядов. Автор делает заключение о том, что появление пик-волновых разрядов сопровождается усилением когерентных взаимодействий между всеми частями таламо-кортикальной системы в диапазоне характерных для SWD частот 9.5-10.2 Гц и в кратном частотном диапазоне 16-21.5 Гц.

Двухсторонние взаимодействия между специфическим таламусом и лобной корой (раздел 3.7) исследованы автором до, во время и после пик-волновых разрядов с использованием расчетов "причинности по Грейнджеру". Обнаружено, что линейные взаимодействия между лобной корой и таламусом не менялись до момента начала эпилептической активности. В момент начала пик-волновой активности наблюдался рост взаимодействий в обоих направлениях "таламус-<->лобная кора". Результаты исследования получили следующую интерпретацию: процесс инициации и поддержания пик-волновой активности в таламо-кортикальной системе является результатом длительного и устойчивого влияния "таламус - неокортекс", а прекращение разрядов связано со снижением влияния "неокортекс -> таламус".

Глава 4 посвящена исследованию механизмов, регулирующих эпилептическую активность у крыс WAG/Rij на системном уровне. В Разделе 4.1 показано, что удаление вибрисс у крыс WAG/Rij в течение первых трёх недель жизни приводит к более раннему и более бурному появлению эпилептических разрядов в позднем онтогенезе (в возрасте 5-9 месяцев). Автор приходит к выводу о дисфункции соматосенсорной коры у особей с генетической предрасположенностью к абсанс-эпилепсии и о существовании "критического периода развития" абсанс-эпилепсии.

Микроструктурный анализ компактной части черной субстанции у крыс WAG/Rij, представленный в Разделе 4.3, показал, что животные с минимальными проявлениями абсанс-эпилепсии характеризуются наименьшей плотностью нейронов в этой центральной структуре nigro-стриатной дофаминергической системы. Раздел 4.4 Главы 4 посвящен анализу норадренергических механизмов модуляции эпилептических разрядов пик-волна у крыс WAG/Rij. Автор использует системные инъекции агониста альфа2-рецепторов клонидина. На основании экспериментальных данных Е.Ю. Ситникова делает вывод, что адренергический механизм усиления абсанс-эпилепсии, опосредованный этим препаратом, связан с усилением активности ретикулярного таламического ядра, что способствует формированию эпилептической активности в таламо-кортикальной системе.

В Главе 5 исследованы системные механизмы пик-волновых разрядов и сонных веретен. Здесь использованы традиционные и новые методы частотно-временного анализа ЭЭГ, которые позволили выявить ряд отличий в энцефалографической структуре пик-волновых разрядов и сонных веретен. На основании представленных данных сделан вывод о том, что сонные веретена у крыс с генетической склонностью к абсанс-эпилепсии не являются непосредственными предшественниками пик-волновых разрядов.

Описаны про-эпилептические формы сонных веретен (Раздел 5.3), которые, по мнению автора, могли формироваться на фоне нарушения функциональных свойств таламо-кортикальной системы. Раздел 5.4 демонстрирует результаты исследования возрастных изменений сонных веретен у крыс WAG/Rij по мере прогрессирующего развития абсанс-эпилепсии. В Разделе 5.5 описана долговременная динамика сонных веретен, эпилептических пик-волновых разрядов и про-эпилептического электроэнцефалографического паттерна (5-9 Гц колебаний, могли иметь эпилептическую природу, но не были связаны с началом SWD). В Главе 5 автор приходит к заключению о том, что сонные веретена и пик-волновые разряды формируются в таламо-кортикальной системе автономно и мало зависят друг от друга.

Глава 6 представляет общее обсуждение результатов, где автор акцентирует внимание на наиболее значимых моментах своей работы: роль соматосенсорной коры в патогенезе абсанс-эпилепсии, таламо-кортикальные механизмы ритмической активности в норме и при абсанс-эпилепсии.

#### **Заключение.**

Материалы диссертации опубликованы в соответствии с требованиями ВАК и прошли должную апробацию. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Диссертация Е.Ю. Ситниковой является законченной научно-квалификационной работой, раскрывающей фундаментальные основы развития соматосенсорной системы, ее роли в формировании абсанс эпилепсии. Автором разработаны теоретические положения, совокупность которых можно трактовать как новое решение проблемы патогенеза абсанс эпилепсии. Работа выполнена на высоком методическом уровне и полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Евгения Юрьевна Ситникова заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология.

#### **Официальный оппонент:**

Юматов Евгений Антонович, доктор медицинских наук, профессор.  
Профессор кафедры нормальной физиологии Первого Московского Государственного Медицинского Университета имени И.М. Сеченова.  
125009, Москва, Моховая ул. д. 11, стр. 4.  
Раб. тел. 8 495 692 59 74 Моб. 8 903 614 93 43

E-mail: [eyumatov@mail.ru](mailto:eyumatov@mail.ru)

30 сентября 2014 г.

Личную подпись профессора Е.А. Юматова удостоверяю

Ученый секретарь Ученого совета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

Доктор медицинских наук, профессор О.Н. Воскресенская



## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Ситниковой Евгении Юрьевны на тему: «Структурно-функциональная организация соматосенсорной системы в норме и при абсанс-эпилепсии» по специальности 03.03.01 – физиология на соискание ученой степени доктора биологических наук.

### **1. Актуальность избранной темы.**

Диссертационное исследование Евгении Юрьевны Ситниковой посвящено одной из наиболее актуальных проблем нейрофизиологии и неврологии – изучению механизмов эпилепсии.

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных заболеваний центральной нервной системы, которое характеризуется спонтанными не спровоцированными приступами кратковременных нарушений двигательных, чувствительных, вегетативных функций организма. В отличие от генерализованных форм, для абсансной эпилепсии характерен тип кратковременных неконвульсивных приступов, происходящих с приостановкой текущей деятельности вплоть до выключения сознания при отсутствии моторных расстройств, и наличием характерных билатеральных пик-волновых разрядов в ЭЭГ. Особенностью этой формы эпилепсии является непредсказуемость ее начала и отсутствие видимых симптомов припадка, таких как аура или двигательные расстройства, что приводит к тому, что большой процент клинических случаев остается, по-видимому, вне поля зрения врачей-клиницистов. В настоящее время отсутствуют надежные методы, позволяющие предсказать наступление судорожной пик-волновой активности в ЭЭГ больного, что значительно затрудняет постановку диагноза. Поэтому исследование механизмов, лежащих в основе развития абсансных припадков, представляется наиболее актуальной задачей.

Механизмы развития абсансной эпилепсии до сих пор окончательно не установлены. Существует несколько концепций, но общепризнанно, что

патогенез абсанс-эпилепсии связан с функциональными изменениями таламо-кортикальной системы. Фундаментальный характер полученных автором результатов о структурно-функциональной организации соматосенсорной системы в норме позволяет пролить свет на механизмы возникновения, развития и завершения абсансных судорожных припадков.

В связи с этим, диссертационное исследование Евгении Юрьевны Ситниковой, удачно сочетающее исследование механизмов патогенеза абсансной формы судорожных припадков и развитие перспективных подходов к поиску предвестников судорожных состояний в ЭЭГ представляется безусловно актуальным как для фундаментальной нейронауки, так и для клинической медицины.

## **2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Обоснованность результатов диссертационной работы Е.Ю. Ситниковой обеспечивается, в первую очередь, применением надежных экспериментальных методов, адекватных поставленным целям и задачам. Модель абсанс-эпилепсии – крысы линии WAG/Rij – является валидной моделью и широко используется как в фундаментальных, так и в преклинических исследованиях. Сочетание электрофизиологических, морфологических и поведенческих методов для решения поставленных диссертантом задач обеспечило междисциплинарный характер работы. Длительные хронические эксперименты с регистрацией ЭЭГ проведены на репрезентативной выборке животных, корректно использованы методы математической статистики. Для анализа ЭЭГ абсансных крыс были применены новейшие методы математической обработки сигналов нестационарной природы (вейвлет-анализ, расчет причинности по Грейнджеру). Это позволило получить новые достоверные результаты о взаимодействии коры мозга и таламуса в процессе развития пик-волновых

---

разрядов, а также сформулировать рекомендации для прогнозирования эпилептических приступов. Обоснованность выводов диссертационной работы подтверждена обсуждением и сопоставлением собственных экспериментальных данных с данными мировой литературы по теме диссертации.

### **3. Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Поставленная автором диссертации цель – исследовать структурные и функциональные свойства соматосенсорной системы, создающие предпосылки для развития абсанс-эпилепсии – определила конкретные задачи работы, для решения которых были применены адекватные экспериментальные методы. В работе использован междисциплинарный подход к решению поставленных задач, что отражено в широком спектре использованных методик. Автор представила обширный экспериментальный материал, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Основные положения, выносимые на защиту, отражают новизну, актуальность и практическую значимость работы.

Автор сформулировала новую концепцию о связи структурно-функционального развития соматосенсорной области неокортекса и таламо-кортикальной системы крыс в норме с развитием генетически детерминированной формы абсанс-эпилепсии у крыс линии WAG/Rij. Впервые показано, что эпигенетические факторы, такие как ограничение сенсорного притока в критический период раннего онтогенеза, влияют на развитие абсанс-эпилепсии у этих модельных животных. Приведены новые свидетельства о важности наряду с гипервозбудимостью нейронов, нейроглиальных отношений в коре мозга крыс для развития абсансных пиковых разрядов. Применение математического аппарата для анализа сигналов (использование метода расчета причинности по Грейнджеру),

---

регистрируемых в коре мозга и таламических ядрах, позволило представить концепцию взаимодействия звеньев таламо-кортикальной системы при формировании абсанс-эпилепсии. Использование в работе новых методов математического анализа ЭЭГ позволило выявить устойчивые изменения сигнала, наступающие непосредственно перед началом эпилептических разрядов. Это имеет несомненное диагностическое значение и может помочь выявлению предвестников судорожных состояний в клинической практике.

#### **4. Значимость полученных автором результатов для науки и практики.**

Значимость представленного диссертационного исследования для фундаментальной науки состоит в выявлении роли таламо-кортикальных взаимоотношений в механизмах, обуславливающих развитие судорожных состояний мозга. Полученные результаты позволили автору высказать концепцию механизмов развития судорожных припадков у модельных животных (крыс линии WAG/Rij) с генетически предопределенной абсанс-эпилепсией.

Практическую значимость имеет представленный в диссертационном исследовании новый метод распознавания различных типов ритмической активности в ЭЭГ на основе непрерывного вейвлетного преобразования сигнала в режиме реального времени. Разработанный метод является универсальным и может быть использован не только для анализа ЭЭГ экспериментальных животных, но и для решения широкого круга клинических задач, в том числе, он позволит снизить влияние фактора субъективности врача-клинициста в процессе анализа ЭЭГ пациентов.

#### **5. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

---

Полученные в диссертации Е.Ю. Ситниковой новые результаты и выводы могут быть использованы в исследовательских работах в Институтах РАН физиологического и медицинского профилей, а также при чтении лекций в ведущих высших учебных заведениях и университетах, таких как МГУ им. М.В. Ломоносова и СПбГУ.

Как результат применения методов математического анализа ЭЭГ, автором разработана методика детектирования состояния судорожной готовности, обнаруженного у крыс WAG/Rij перед началом приступов. Данный метод может быть применен также для анализа ЭЭГ пациентов, имеющих предрасположенность к абсанс-эпилепсии, и иметь большое прикладное значение для прогнозирования и ранней постановки диагноза в клинической практике.

#### **6. Оценить содержание диссертации, ее завершенность.**

Диссертационная работа Е.Ю. Ситниковой представляет собой завершенное научное исследование, построенное по монографическому типу, что положительно сказывается на восприятии материала.

Во введении автор дает развернутую картину проблемы судорожных состояний при абсанс-эпилепсии и связи ее с фундаментальными проблемами формирования функций головного мозга в процессе онтогенеза.

Основная часть диссертационного исследования состоит из пяти глав, каждая из которых содержит подробный обзор литературных данных по теме главы, исчерпывающее описание методик, использованных для решения поставленной задачи, а также обширный экспериментальный материал, позволяющий сделать обоснованные выводы. Разделы работы посвящены:

Глава 1 – принципам организации соматосенсорной коры крыс в норме;

Глава 2 – анализу характеристик ЭЭГ крыс линии WAG/Rij с генетически обусловленной абсанс-эпилепсией;

Глава 3 – исследованию таламокортикальных механизмов абсанс-эпилепсии;

Глава 4 – изучению роли нарушения раннего сенсорного притока в механизмах развития абсанс-эпилепсии;

Глава 5 – роли сонных веретен в генезисе пик-волновых разрядов.

В 6-й главе диссертантом представлено общее обсуждение полученных результатов, проведен анализ полученных данных в сопоставлении с данными мировой научной литературы. В итоге сформулированы 11 выводов диссертационной работы.

Текст диссертационного исследования изложен на 280 страницах машинописного текста, содержит 22 таблицы и 85 рисунков. Список литературы включает 532 источника, из них 46 отечественных и 477 иностранных.

Результаты диссертации опубликованы в 75 печатных работах, в том числе в 36 статьях в журналах из списка рекомендованных ВАК РФ, из них 16 статей в отечественных рецензируемых журналах, 20 статей – в зарубежных рецензируемых журналах, входящих в системы цитирования Web of Science, Scopus, PubMed. Результаты исследования были представлены и обсуждались на многочисленных международных и всероссийских конференциях.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

## **7. Достоинства и недостатки диссертации.**

К достоинствам представленной работы следует, безусловно, отнести удачное сочетание фундаментального научного подхода к решению поставленных задач и очевидной практической значимости полученных результатов. В ходе выполнения работы получены новые важные результаты о механизмах развития, распространения и завершения пик-волновой активности в коротко-таламиченской системе крыс линии WAG/Rij.

Разработка и применение авторских методов математического анализа ЭЭГ позволили выявить черты состояния "судорожной готовности" перед началом пик-волновых разрядов, что в перспективе может быть использовано врачами-эпилептологами в клинической практике.

В порядке дискуссии хотелось бы услышать мнение автора по следующим вопросам:

1. Известно, что у человека абсансная эпилепсия встречается чаще всего в детском возрасте, причем имеет хороший прогноз, и в ряде случаев происходит ее спонтанное прекращение при достижении возраста половой зрелости. Существуют ли литературные данные о каких-либо особенностях поведения и электрической активности мозга у развивающихся крыс линии WAG/Rij, и с чем, по Вашему мнению, связано столь позднее (около 5 месяцев жизни) проявление абсансной пик-волновой активности в ЭЭГ этих модельных животных?

2. Полученные в диссертационной работе данные свидетельствуют о более раннем наступлении клинических проявлений абсанс-эпилепсии у крыс линии WAG/Rij после ограничения сенсорного притока от вибрисс в период раннего онтогена. Поэтому встает вопрос, какие именно факторы развития таламо-кортикального звена вибриссной системы грызунов могут быть ответственны за патологические синхронные изменения электрической активности у этих животных?

3. Является ли ограничение сенсорного притока у детей (например, при воспитании сирот в доме ребенка) фактором риска, провоцирующем развитие абсансных или каких-либо других форм эпилептической активности?

В тексте диссертации встречаются опечатки и ошибки редактирования, например, некоторые рисунки закрывают фрагменты текста. Не все процитированные источники присутствуют в списке литературы.

Однако приведенные выше замечания не снижают высокой научной ценности представленных в диссертации результатов и теоретических

выводов, а поставленные вопросы имеют дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы Е.Ю. Ситниковой.

### **Заключение.**

Исходя из всего вышесказанного, можно заключить, что диссертация Ситниковой Евгении Юрьевны «Структурно-функциональная организация соматосенсорной системы в норме и при абсанс-эпилепсии», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором экспериментальных исследований разработаны новые теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, что соответствует требованиям п. 7 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 30.01.2002 г. № 74 (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 20.06.2011 г. № 475), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 03.00.01 – физиология.

Ведущий научный сотрудник  
Биологического ф-та СПбГУ,  
Доктор биологических наук



А.Б. Вольнова

07.10.2014

Подпись: *А.Б. Вольнова*  
ЗАВЕРЯЮ  
*07.10.2014*



Мин 7801002274  
Санкт-Петербургский  
государственный  
университет  
(СПбГУ)

**Отзыв на диссертацию Евгении Юрьевны Ситниковой : «Структурно-функциональная организация соматосенсорной системы в норме и при абсанс-эпилепсии», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности «физиология».**

Наше время характеризуется очень тревожной особенностью – увеличением количества заболеваний, вызванных патологическими процессами в нервной системе. Если в некоторых случаях эта тенденция может быть связана с улучшением методов ранней диагностики, этого определенно нельзя предположить в отношении эпилепсии – заболевания, частота появления которого не только увеличивается, но оно проявляется в более молодом возрасте. Рост детской эпилепсии – один из вызовов, встающих перед экономически развитыми странами. Таким образом, актуальность и практическая значимость рассматриваемой работы не вызывает сомнений. Исследование особенностей этого заболевания на животных моделях приближает нас к пониманию механизмов возникновения эпилепсии и, следовательно, дает шанс на открытие путей ее предотвращения.

Рецензируемая работа включает вводную часть, имеющую все формально требуемые подразделы, и шесть глав, представляющих результаты собственных исследований и их обсуждение. Приведенный в конце список использованной литературы включает 46 российских и 477 иностранных публикаций.

В первой главе дается общее представление об организации соматосенсорной коры больших полушарий и приводятся результаты собственного исследования функциональных свойств одиночных нейронов проекционного представительства вибрисс в соматосенсорной коре крыс Wistar. Бесспорно, особый интерес представляет исследование роли раннего сенсорного опыта в формировании рецептивных полей нейронов этой части коры. Результаты этого фрагмента работы приобретают особое звучание в

4

четвертой главе диссертации, где они сопоставляются с исследованием роли раннего сенсорного притока в патогенезе абсанс-эпилепсии.

Вторая глава посвящена описанию феномена абсанс-эпилепсии у людей и представлению экспериментальных моделей абсанс-эпилепсии. Особое внимание уделено линии крыс WAG/Rij – основного объекта исследования в данной работе. В этой главе дается детальное описание пик-волновых разрядов и отдельных компонентов этого разряда. Проведено сопоставление характеристик пик-волновых разрядов у крыс WAG/Rij и людей, показавшее впечатляющее сходство этих параметров, рассматриваемое как индикатор качества данной модели абсанс-эпилепсии. Но автор не обсуждает еще один важный вывод, следующий из этого обстоятельства. Сходство частотно-временных параметров пик-волновых разрядов у крыс WAG/Rij и людей может служить еще одним, и может быть даже самым сильным аргументом в пользу развиваемого в последующих разделах второй главы положения о том, что источником пик-волновой активности является кора. При справедливости предположения, что в основе пик-волнового разряда лежит циркуляция возбуждения в таламо-кортикальной сети, эти параметры должны были бы существенно отличаться, поскольку время проведения импульсов между таламусом и корой у крыс и людей несомненно различны из-за разницы в размерах мозга. Завершается данная глава сравнительным исследованием цитоструктуры коры у нормальных крыс и крыс с врожденной склонностью к абсанс-эпилепсии. Обращает на себя внимание рост доли глиальных клеток у животных второй группы.

В третьей главе приводятся результаты изучения таламо-кортикальных взаимодействий в процессе развития пик-волновой активности. Здесь особый упор делается на изучении частотно-временных характеристик ритмической активности коры и таламуса непосредственно перед - и по ходу развития активности. Для ее описания используется вэйвлетный анализ, дающий лучшее представление об изменениях частотных составляющих на

нестационарных участках процессов. В этой главе автор так увлекается описанием возможных механизмов пик-волновой активности, что порой складывается впечатление, что такая активность не является патологическим отклонением от нормы, а скорее составляет основную цель работы нервной системы.

В последнем разделе третьей главы Евгения Юрьевна возвращается к вопросу о направленности взаимодействия коры и таламуса при развитии абсанс-эпилепсии. Для решения вопроса, какая из структур мозга является ведущей в этом процессе, был использован новый методический прием оценки «причинности по Грэйнджеру». Этот метод, разработанный для анализа процессов в экономике, в нескольких зарубежных исследованиях начали применять и в нейрофизиологии. Насколько мне известно, в российской практике это первый случай применения такого приема. Учитывая новизну применения этого подхода в нейрофизиологии и нетривиальность идеи, лежащей в его основе, описанию методической части этого раздела можно было бы уделить больше внимания. В результате анализа причинности по Грэйнджеру обнаружено, что в таламо-кортикальной связке таламус является ведущим. Не противоречит ли это сделанному ранее утверждению, что активация коры опережает активацию таламуса на 6 - 9 мс и развиваемому представлению о ведущей роли коры в инициации пик-волновой активности?

Глава 4 представляет некоторые системные аспекты пик-волновой активности, а также возрастные изменения этих разрядов. Исследовано влияние на развитие эпилептической активности раннего удаления вибрисс, исключаяющего нормальный сенсорный приток в соматосенсорную кору. Показано, что у животных с нарушенным ранним сенсорным притоком спайк-волновая активность во взрослом состоянии проявляется в большей степени. Однако название раздела 4.1.3. «Критический период формирования эпилептических разрядов у крыс WAG/Rij» вызывает возражение. Складывается впечатление, что без определенных сенсорных воздействий в

определенном возрасте эти разряды не появятся во взрослом состоянии. Если бы это было так, то проблема абсанс-эпилепсии была бы решена. К сожалению, в реальности картина прямо противоположная.

Безусловно, представляется важной обнаруженная корреляция между интенсивностью судорожной активности и плотностью нейронов в черной субстанции, говорящая о возможном участии в генерации пик-волновой активности дофаминергических механизмов.

Уже давно высказывались предположения о связи эпилептической активности с процессами сна. Форма сонных веретен, на первый взгляд, также напоминает пик-волновую активность. В пятой главе Евгения Юрьевна анализирует связи пик-волновой активности у крыс WAG/Rij с фазами цикла сон - бодрствование. Особое внимание уделено описанию характеристик сонных веретен у человека и животных, а также изучению сравнительных частотных характеристик сонных веретен и пик-волновой активности у крыс WAG/Rij.

Важный вывод этой части работы состоит в том, что сонные веретена и пик-волновая активность являются отражением разных процессов, хотя и имеют черты сходства в моментах их появления в определенные фазы сна.

Последняя шестая глава завершает исследование и посвящена краткому обзору и обсуждению всех полученных результатов.

При всей значимости полученных результатов их представление в диссертации не лишено недостатков. Прежде всего, это относится к общей структуре диссертации. Автор отходит от традиционной схемы изложения, представляющей введение с обзором литературы, методику, результаты по главам и общее изложение. В работе каждая глава представляет отдельный блок, включающий все перечисленные элементы, что приводит к вынужденным повторам, затрудняющим чтение. В ряде случаев недостаточно детально описаны методические приемы. Например, говорится, что использовали процедуру «Grand Average» в программном пакете

BrainVisionAnalyzer, но не сказано, в чем ее специфика и чем она отличается от широко используемого усреднения при изучении вызванных потенциалов.

Не удалось обнаружить данные о числе зарегистрированных нейронов разных типов в первой главе. Конечно, эта информация содержится в оригинальных статьях, ссылки на которые постоянно приводятся. Но все-таки наиболее важные для понимания технические детали стоило бы привести и в тексте диссертации.

Текст диссертации не свободен от опечаток, пропусков слов и нарушений согласования слов, но к этому быстро привыкаешь и начинаешь воспринимать как авторский стиль. Хотя в одном случае допущены опечатки, существенные для понимания результатов. Это касается приводимых греческими цифрами номеров слоев коры. Тут в ряде мест вместо IV появляется цифра VI. Поскольку шестой слой коры тоже существует, поначалу это вызывает недоумение.

Есть некоторые претензии и к иллюстрациям работы. Например, автор, давая подробное описание двух типов спайк-волновой активности, не приводит крупного и ясного рисунка, дающего возможность сразу увидеть различия этих двух типов активности. Рисунок этих типов разрядов появляется позже в тексте, но и здесь он мал и сделан в низком разрешении, не дающем возможности оценить тонкие детали.

И, наконец, я бы хотел вынести на защиту один вопрос, который так и остался для меня не проясненным до конца. В разных главах диссертации приоритет в генерации пик - волновой активности отдается то лобной (моторной), то соматосенсорной коре (зоне представительства вибрисс). Значит ли это, что оба варианта встречались в экспериментах, или можно заключить, что процесс генерации пик - волновой активности развивается одновременно в обоих отделах коры? И если моторная кора вовлекается в пик-волновую активность, как можно объяснить отсутствие выраженных ритмических движений тела в эти периоды времени?





«Утверждаю»

Директор ФГБУ «НИИИФ» им. П.К. Анохина»

Чл.-корр. РАН, профессор

С.К. Судаков

«9» октября 2014 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Ситниковой Евгении Юрьевны «Структурно-функциональная организация соматосенсорной системы в норме и при абсанс-эпилепсии», представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

### **Актуальность исследования**

Структурно-функциональная организация соматосенсорной системы, представляет собой актуальную проблему современной нейрофизиологии, поскольку процессы получения и обработки сенсорной информации является основой интегративных функций головного мозга, процессов обучения и памяти. Вместе с тем, разработка указанной проблемы имеет значимый медико-социальный интерес для понимания этиологии патогенеза целого ряда заболеваний, в частности, генетически-детерминированного заболевания абсанс-эпилепсии. В своей диссертации Е.Ю. Ситникова исследует структурные и функциональные свойства соматосенсорной системы, создающие предпосылки для развития абсанс-эпилепсии. Работа направлена на изучение ряда ключевых аспектов механизмов этого заболевания – роли отдельных частей соматосенсорной системы и катехоламинергических процессов, а также поиск новых методов прогноза и диагностики абсанс-эпилепсии.

### **Научная новизна результатов исследования**

На основании экспериментальных результатов автором впервые показано, что экспрессия фенотипа абсанс-эпилепсии – развитие генетически детерминированной формы этой болезни зависит от сенсорных (эпигенетических) факторов раннего постнатального онтогенеза. Обнаружено, что соматосенсорная область неокортекса является ключевым звеном в развитии абсанс-эпилепсии. Получены принципиально новые свидетельства о том, что абсанс-эпилепсия имеет морфологический субстрат и сопровождается характерными изменениями цитоструктуры неокортекса – нарушениями нейро-глиальных соотношений в определенных областях коры мозга. Эти факты противоречат господствующей точке зрения, согласно

которой абсанс-эпилепсия имеет функциональный характер. Выявлены особенности таламо-кортикальных взаимодействий, обуславливающие пароксизмальную активность при абсанс-эпилепсии, что позволило предложить оригинальную концепцию функциональных взаимодействий таламо-кортикальной системы при формировании.

#### **Практическая и теоретическая значимость работы.**

Диссертационная работа Е.Ю. Ситниковой дополняет современные фундаментальные представления о структурно-функциональной организации и механизмах развития соматосенсорной системы. Полученные результаты доказывают важность раннего сенсорного опыта, особенно в течение «критических периодов» развития, на формирование соматосенсорной системы и генетически детерминированной абсанс-эпилепсии, что имеет практическую значимость для возрастной физиологии и медицины. Представленный в диссертации теоретический и экспериментальный материал позволяет утвердить современные взгляды («теории кортикального очага») на патогенез абсанс-эпилепсии. Автором разработан и внедрен новый технический подход, позволивший автоматизировать и оптимизировать процедуру анализа ЭЭГ, который может быть использован в аппаратно-программных комплексах на базе биомедицинских данных, включая интерфейсы «мозг-компьютер». Обнаруженное у крыс WAG/Rij перед началом абсанс-эпилепсии состояние «судорожной готовности» может быть использовано для разработки прогностических показателей развития болезни у пациентов, имеющих предрасположенность к абсанс-эпилепсии.

#### **Рекомендации по использованию полученных результатов.**

Полученные автором экспериментальные данные и сформулированные теоретические положения могут быть рекомендованы к использованию в лекционном курсе кафедры нормальной физиологии, физиологии человека и животных, неврологии, а также при изучении раздела «физиология сенсорных систем» и «эпилепсия» на указанных кафедрах. Результаты работы представляют интерес для дальнейшего исследования в ФГБУН институт физиологии им. И.П. Павлова РАН и ФГБУН институт эволюционной физиологии и биохимии им И.М. Сеченова РАН. Математические процедуры, использованные в диссертационной работе для анализа данных ЭЭГ, подробно описаны в коллективной монографии «Вейвлеты в нейродинамике и нейрофизиологии» (2013), которую можно рекомендовать для научно-исследовательской работы и учебной практики.

#### **Объем и структура работы**

Диссертация построена по монографическому плану и состоит из следующих разделов: Введения, глав 1-5, в которых изложены современные данные и

представлен экспериментальный материал, - глава 1 «Соматосенсорная кора: принципы организации и сенсорные факторы развития»; глава 2 «Феномен абсанс-эпилепсии у крыс WAG/Rij: роль неокортекса в развитии пик-волновой активности»; глава 3 «Таламо-кортикальные механизмы абсанс-эпилепсии»; глава 4 «Системные механизмы развития абсанс-эпилепсии у крыс линии WAG/Rij»; глава 5 «Сонные веретена и пик-волновые разряды – нормальный пароксизмальный ритм таламо-кортикальной системы»; глава 6, содержащее общее обсуждение, выводы и библиографический список. Материалы диссертации изложены на 280 страницах текста, иллюстрированы 86 рисунками и 23 таблицами. Библиографический список включает 523 источника, из которых 46 российских и 477 иностранных публикаций.

#### **Общая характеристика работы.**

В целом диссертационное исследование характеризует четкое построение экспериментов, тщательность в обработке и изложении полученного материала, корректность в обсуждении данных. Экспериментальная работа выполнена на значительном материале и частично проведена Е.Ю. Ситниковой на базе Университета Радбауда (г. Наймеген, Нидерланды). Анализ ЭЭГ выполнен на высоком техническом уровне в соавторстве с группой физиков из Саратовского госуниверситета и Саратовского технического университета. Выводы, которые делает автор, обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Основные положения, выносимые на защиту, сформулированы логично и основаны на собственном материале. Наиболее значимые результаты диссертации опубликованы в ведущих мировых и отечественных журналах, доложены и обсуждены на всероссийских и международных съездах, конференциях и симпозиумах. Содержание диссертационной работы полностью отражено в автореферате и соответствует требованиям ВАК.

#### **Замечания.**

Принципиальных замечаний диссертационная работа Е.Ю. Ситниковой не вызывает. Вместе с тем, автору следовало бы провести более подробное исследование катехоламинергических механизмов развития абсанс-эпилепсии, что могло бы укрепить экспериментальное обоснование предложенных теоретических положений. Построение диссертации по монографическому типу затрудняет, на наш взгляд, восприятие и оценку полученных результатов. При наличии определенной избыточности ссылок на литературные источники в некоторых разделах работы (в частности, 6-я глава) следовало более широко представить результаты исследований отечественных ученых.

#### **Заключение.**

Диссертация Ситниковой Евгении Юрьевны на тему «Структурно-функциональная организация соматосенсорной системы в норме и при абсанс-эпилепсии», выполненная при консультации доктора биологических наук, профессора Владимира Вячеславовича Раевского, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической задачи – структурно-функциональная организация и роль сомато-сенсорной системы в формировании абсанс-эпилепсии. По методическому уровню, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Отзыв подготовлен доктором медицинских наук, профессором В.В. Шерстневым, обсужден и утвержден на научной конференции лаборатории функциональной нейрохимии и лаборатории физиологии мотивации ФГБУ «НИИНФ им. П.К. Анохина» РАМН 7 октября 2014 г. протокол № 11.

Доктор медицинских наук, профессор,  
Руководитель отдела системной  
нейробиологии и функциональной нейрохимии  
ФГБУ «НИИНФ им. П.К. Анохина» РАМН  
125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.  
+ 7(495) 601-22-45

В.В. Шерстнев

Ложинский В.В. Шерстнев В.В. Шерстнев В.В. Шерстнев  
Начальник отдела кадров О.Б. Ерашев



## Отзыв

**на автореферат диссертации Ситниковой Евгении Юрьевны "Структурно-функциональная организация соматосенсорной системы в норме и при абсанс-эпилепсии", представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 (Физиология).**

Исследование закономерностей формирования функций в онтогенезе составляет одну из важнейших задач современной физиологии, имеющих фундаментальное и прикладное значение. Особое место в этой проблеме занимает изучение раннего сенсорного опыта, как фактора развития адаптивных функций в постнатальном периоде. В поле зрения автора оказались механизмы развития соматосенсорной системы у крыс линии WAG/Rij, имеющих генетическую предрасположенность к абсанс-эпилепсии. В работе можно выделить несколько аспектов, имеющих теоретическую и практическую значимость.

Во-первых, установлено, что неонатальное ограничение сенсорного притока провоцирует более раннее формирование судорожной активности. Существенным является тот факт, что развитие генетически детерминированной формы абсанс-эпилепсии подвержено влиянию сенсорных факторов раннего онтогенеза.

Во-вторых, выявлена ведущая роль соматосенсорной коры в развитии абсанс-эпилепсии.

В-третьих, автор выделяет состояние "судорожной готовности", характеризующееся появлением на ритмической активности в диапазонах низких частот. Этот аспект имеет принципиальное значение для ранней диагностики абсанс-эпилепсии.

Диссертация выполнена на значительном материале. Цель и задачи четко сформулированы, анализ экспериментальных данных проведен с использованием современных математических методов, и значимость полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы обоснованы и соответствуют поставленной цели. Материалы диссертации опубликованы в научных изданиях, уровень которых соответствует требованиям ВАК РФ.

Анализ содержания автореферата позволяет заключить, что диссертация Евгении Юрьевны Ситниковой «Структурно-функциональная организация соматосенсорной системы в норме и при абсанс-эпилепсии» является законченной научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной задачи – значение раннего сенсорного опыта для формирования адаптивных реакций зрелого организма. В диссертации сформулированы теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, что соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским диссертациям, а автор Е.Ю. Ситникова, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 (Физиология).

Заведующий лабораторией онтогенеза нервной системы  
Института физиологии им.И.П.Павлова РАН  
член-корреспондент РАН



(В.А.Отеллин).



## О Т З Ы В

об автореферате диссертации Ситниковой Евгении Юрьевны «Структурно-функциональная организация соматосенсорной системы в норме и при абсанс-эпилепсии», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Диссертационная работа Ситниковой Евгении Юрьевны посвящена исследованию структурных и функциональных свойств соматосенсорной системы, создающих предпосылки для развития абсанс-эпилепсии. В диссертационной работе были сформулированы новые представления о структурно-функциональном развитии соматосенсорной области неокортекса и таламо-кортикальной системы в норме и при патологии, обусловленной врожденной склонностью к абсанс-эпилепсии. Уникальность и важность диссертационной работы заключается в ее методологии, основанной на использовании междисциплинарного подхода к анализу биологических данных (в частности, сигналов ЭЭГ) с использованием математического аппарата современной радиофизики и нелинейной динамики, а именно вейвлетного анализа, выявления причинности по Грейнджеру, теории динамического хаоса.

Практическую значимость имеет разработанные теоретические основы системы автоматического выделения определенных форм ритмической активности на ЭЭГ на основе непрерывного вейвлетного преобразования совместно с методом пороговых оценок. Новизна работы заключается также в предложенном методе построения адаптивных вейвлетных базисов для классификации различных паттернов на ЭЭГ. Разработанный подход позволяет снизить влияние фактора субъективной оценки и долю рутинного труда в процессе идентификации и классификации искомым осцилляторных паттернов на ЭЭГ. Использование данной системы в аппаратно-программных комплексах в режиме реального времени может способствовать успешной реализации интерфейсов "мозг-компьютер".

Наиболее крупным достижением автора диссертационной работы на мой взгляд представляется обнаружение и детальное исследование предшественников формирования пик-волновых разрядов (называемых автором состояниями "судорожной готовности"), которое было обнаружено у крыс WAG/Rij перед началом абсанс-эпилепсии. Сделан прогноз о возможности наблюдения подобного состояния и у пациентов, имеющих предрасположенность к абсанс-эпилепсии, поэтому клинические исследования в данном направлении могут иметь значительную прогностическую информацию.

Результаты, представленные в диссертации, достаточно полно опубликованы в реферируемых научных журналах, таких как «Доклады академии наук», «Brain Research», «Журнал высшей нервной деятельности», «Clinical Neurophysiology», «Изв. вузов – Прикладная нелинейная динамика», «Epilepsia», «Journal of Neuroscience Methods», «Успехи физических наук», а также докладывались как на российских, так и международных представительных научных конференциях. По тематике диссертации опубликовано 2 главы в научных монографиях и монография в издательстве «Москва, Физматлит».

Таким образом, исходя из текста автореферата, а также научных публикаций ее автора представленная диссертация содержит решение крупной научной задачи, соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология, а ее автор – Е.Ю. Ситникова – достойна присуждения ей искомой степени доктора биологических наук.

Ведущий научный сотрудник Научно-образовательного центра  
«Нелинейная динамика сложных систем», профессор кафедры ГИГ  
Саратовского государственного технического университета  
имени Гагарина Ю.А., д.ф.-м.н., профессор

А.Е. Храмов





АНО  
«Невский Центр Научного Сотрудничества»  
(НЦНС)

Разъезжая, 43/1 литер А, пом 8н,  
Санкт-Петербург, 192119.  
тел./факс +7(812)7177808  
ИНН 7840290315

07.10.14 № 12/1

#### Отзыв

на автореферат диссертации Е.Ю.СИТНИКОВОЙ на тему:  
«Структурно-функциональная организация соматосенсорной системы в норме и при абсансной эпилепсии», представленной на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – «Физиология».

Представленная диссертационная работа является итогом многолетних исследований, проводившихся автором на базе Института Высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН и университета Радбоуд г. Наймеген (Нидерланды). Как общая целенаправленность этого фундаментального труда, так и конкретные экспериментальные задачи и их последовательная реализация свидетельствуют о несомненной актуальности темы диссертации, новизне основных экспериментальных результатов, обоснованности развиваемых автором теоретических представлений.

Основные экспериментальные объекты – белые крысы неврологически нормальной линии Вистар и крысы мутантной линии WAG/Rij, обладающие устойчивой патологией – эпилептическими приступами абсансного типа. Эти мутантные животные в последние годы стали весьма удобным и популярным объектом для нейрофизиологических и иных нейробиологических исследований. В рецензируемой работе основной акцент сделан на онтогенетических аспектах функционального и структурного «созревания» абсанс-эпилепсии (АЭ).

Автором работы на большом экспериментальном материале подтверждено, что феномен АЭ, будучи по природе генетически наследуемым, требует для достоверного проявления около 5 месяцев постнатального развития. Наиболее ярко и регулярно приступы спайк-волновой активности в ЭЭГ, сопровождаемые характерными для АЭ поведенческими реакциями (замирание, вибриссный тремор и т.д), имеют место у животных в возрасте 5-8 месяцев постнатально. Весьма интересным и концептуально важным разделом работы является исследование влияния раннего сенсорного опыта на

развитие генетически детерминированной АЭ. Показано, что соматосенсорная депривация посредством выстригания лицевых вибрисс, выполняемая в критический период формирования вибротактильной чувствительности, сказывается на развитии АЭ. Этот результат находится в русле исследований и идей, последовательно разрабатываемых в лаборатории нейроонтогенеза Института ВНД и НФ РАН (Шулейкина, Хаютин, Раевский и др.).

В условиях одновременной регистрации биоэлектрической активности в соматосенсорной области коры и ядрах таламуса автором впервые показаны существенные детали кортико-таламических и таламо-кортикальных взаимодействий: влияние первичного, интракортикального очага эпилептической судорожной активности в орофациальной зоне на формирование вторичной судорожной активности в таламических ядрах, обеспечивающих генерализацию судорожной активности широко в неокортексе. Также установлено, что таламические ядра оказывают устойчивые влияния на фронтальную кору в процессе инициации и поддержания пик-волновых разрядов, тогда как в конце приступов происходит снижение влияния лобной коры на таламус.

Необходимо отметить, что комплексные исследования Е.Ю. Ситниковой использовали мультидисциплинарные подходы, включавшие разнообразные методы электрофизиологии, нейрцитологии, нейрофармакологии и др. Это позволило получить ряд новых и весьма ценных фактов. Так, показана связь патогенеза АЭ с нарушением нейроно-глиальных количественных соотношений в цингулярной, моторной и соматосенсорной областях неокортекса. Весьма интересны данные о том, что при системных инъекциях антагониста альфа-2 адренорецепторов у крыс с АЭ происходит увеличение как числа, так и длительности пик-волновых разрядов, а также усиление ритмической активности ретикулярного таламического ядра в диапазоне главной частоты разрядов.

Заслуживают уважение усилия автора данной работы по привлечению к анализу импульсной и волновой активности в неокортексе и ядрах таламуса новейших математических методов, разработанных совместно со специалистами в области экспериментальной физики и радиофизики, работающих в научных и учебных организациях г. Саратова. Это сотрудничество не только позволило выявить ряд процессов, ранее ускользавших от исследователей, использовавших традиционные методы обработки и анализа ЭЭГ, но также указывает на перспективу применения апробированных в ходе данного диссертационного исследования приёмов в клинической практике, для более тонкого анализа ЭЭГ в норме и при патологических процессах.

Как и в любой фундаментальной работе, в тексте рецензируемого автореферата диссертации встречаются отдельные дискуссионные положения. Так, утверждение автора о полной несостоятельности кортико-ретикулярной теории АЭ с опорой на то, что сонные веретёна не являются предшественниками пик-волновых разрядов,

представляется чересчур категоричным. По-видимому, автор имеет в виду уже довольно старые версии кортико-ретикулярной теории, однако множество фактов, в том числе приведённых в работах автора, показывают чрезвычайно важную роль ретикулярного таламического ядра, тонко контролирующего ритмическую активность многих других ядер таламуса (специфических и неспецифических), тем самым, участвуя в механизме генерализации эпилептической активности в таламо-кортикальных сетях. Однако данное замечание носит частный характер и никак не влияет на высокую оценку существа диссертационного исследования Е.Ю. Ситниковой. Оно прошло широкую успешную апробацию на ряде представительных научных форумов и подробно опубликовано в ведущих профильных изданиях – отечественных и зарубежных.

Заключение: диссертационное исследование Е.Ю.Ситниковой, выполненное на высоком методическом и теоретическом уровне, являет собой значительный вклад в ряд разделов как физиологической науки (физиология соматосенсорной системы, возрастная физиология), так и экспериментальной неврологии, содержит богатый фактический материал, оригинальные теоретические положения и, несомненно, соответствует современным требованиям ВАК РФ к докторским диссертациям. Признанный на международном уровне, авторитетный специалист – Евгения Юрьевна Ситникова заслуживает присвоения учёной степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – «Физиология».

Ленков Дмитрий Николаевич,  
доктор биологических наук, профессор,  
директор Невского центра научного сотрудничества,  
г. Санкт-Петербург  
07.10.2014 г.



## О Т З Ы В

на автореферат диссертации Евгении Юрьевны Ситниковой «Структурно-функциональная организация соматосенсорной системы в норме и при абсанс-эпилепсии», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Абсансная эпилепсия - распространенная психоневрологическая патология детского возраста. Этиология и патогенез данного заболевания изучены не достаточно подробно, и это является причиной низкой эффективности ранней диагностики и лечения этого заболевания. Экспериментальное исследование, выполненное Е.Ю.Ситниковой, в значительной степени решает как общетеоретическую проблему развития данной патологии, так и предлагает практические рекомендации по ранней диагностике заболевания.

Наиболее существенными результатами работы, раскрывающими фундаментальные основы абсанс-эпилепсии, являются следующие:

1. В работе приведены убедительные экспериментальные данные, свидетельствующие о локальной природе генерализованных пик-волновых разрядов, сопровождающих приступы абсанс-эпилепсии, и ведущей роли соматосенсорной коры в их формировании. Эти результаты являются основанием для пересмотра существующего представления о патогенезе абсанс-эпилепсии.

2. Большой интерес представляют данные автора о выявленных микроструктурных изменениях при абсанс-эпилепсии в области эпилептического очага в соматосенсорной коре, а также в областях, напрямую не связанных с инициацией эпилептических разрядов. Статистический анализ полученных данных убедительно свидетельствует о том, что развитие абсанс-эпилепсии сопровождается нарушениями нейро-глиальных соотношений в неокортексе. Эти данные согласуются с результатами проведенных нами исследований в соматосенсорной коре (Федорова, 2012) и ретикулярном ядре таламуса (Ахмадеев, Нагаева, 2007). Они подтверждают справедливость ранее высказанных предположений эпилептологов о том, что нейрон и глия в процессе формирования эпилептического очага, создают систему, в которой осуществляется обмен генетической информацией (Ахмеров, 1982, Погодаев, 1986). Молекулярно-биологические исследования последних лет позволяют говорить о том, что эти предположения имеют под собой основу (Deisseroth et al., 2003), так как клеточное ядро активно включается в процесс синаптической передачи и межклеточной коммуникации.

3. Диссертант подчеркивает особую роль дофаминергической нейромодуляторной системы в патогенезе абсанс-эпилепсии. В частности, обнаружено, что низкий уровень дофаминергической иннервации в нигро-стриатной системе сопряжен с низкой судорожной активностью у крыс с генетической склонностью к этой болезни.

В автореферате четко сформулированы цель и задачи исследования, которые решены с помощью адекватных традиционных и современных приоритетных методов, включающих и экспериментальное моделирование. В результате проведенных исследований вскрыты

основные фундаментальные закономерности структурно-функциональной организации соматосенсорной системы в норме и при абсанс-эпилепсии, результаты которых имеют ясную научно-практическую значимость.

Выводы диссертации соответствуют полученным данным. Основные положения диссертации опубликованы в 78 научных работах, в том числе 34 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ

В связи с указанным, можно с уверенностью заключить, что диссертационное исследование Ситниковой Евгении Юрьевны «Структурно-функциональная организация соматосенсорной системы в норме и при абсанс-эпилепсии», является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно трактовать как крупное достижение в развитии перспективного направления в нейробиологии и медицине – разработке физиологии сенсорных систем, их роли в становлении интегративных функций мозга в норме и патологии. По методическому уровню, новизне и научно-практической значимости полученных результатов, диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор Евгения Юрьевна Ситникова заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Заслуженный деятель науки РБ,  
Профессор кафедры физиологии человека  
и зоологии Башкирского государственного  
доктор биологических наук,  
Калимуллина Лилия Барыевна  
450076, Уфа, ул. Заки Валиди 32  
(347)2737667, mpha@ufanet.ru



*Калимуллина*

Подпись Калимуллина Л.Б.  
Заверяю: ученый секретарь БашГУ  
*Ситникова*  
« 13 » сентября 20 14 г.

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Е.Ю.Ситниковой**: "Структурно-функциональная организация соматосенсорной системы в норме и при абсанс-эпилепсии", представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 (физиология)

Диссертация **Е.Ю.Ситниковой** находится на стыке двух бурно развивающихся направлений в экспериментальной патологии и биомедицине – науки о мозге и мультидисциплинарной науки о моделировании наиболее социально значимых неврологических заболеваний. Работа посвящена изучению структурных и функциональных свойств соматосенсорной коры мозга крыс особой линии с проявлениями спонтанной абсанс-эпилепсии (так называемой «пти-маль», или «малой» эпилепсии) в сравнении с контрольными животными. Такое исследование необходимо для понимания физиологического и нейрохимического механизма этого заболевания и моделирования методов его коррекции у человека.

Во введении автор указывает, что в отличие от распространенной точки зрения на абсанс-эпилепсию, как полностью генетически предопределенное заболевание, онтогенетические и экзогенные факторы играют важную роль в его формировании. В разделе автореферата "Методы исследований" последовательно перечисляются и описываются гистологические и электрофизиологические методики, примененные автором, в том числе регистрация внеклеточной активности одиночных нейронов и регистрация ЭЭГ активности различных структур мозга. Материалы подвергнуты сложному математическому анализу с использованием оригинальных методов.

Основное содержание диссертации, судя по автореферату, изложено в 5 главах результатов исследований. Диссертант показал, что

соматосенсорная кора, которая, как известно, является центральной частью тактильного чувствительного аппарата, связанного с вибриссами у крыс и других млекопитающих, играет главную роль в формировании спонтанной абсанс-эпилепсии у животных с соответствующей генетической предрасположенностью. Автор полагает, что формирование этого вида патологии головного мозга связано с нарушением нейронально-глиальных взаимоотношений в поясной, моторной и соматосенсорной коре. Диссертант показал, что критические периоды для развития абсанс-эпилепсии и тактильной чувствительности вибрисс совпадают – это первые недели жизни животного. В это время внешние факторы способны модулировать формирование генетической патологии, что характерно вообще для всех признаков с так называемым «сложным» характером наследования (контролируемых многими генами). Диссертант указал на сходство ЭЭГ-коррелятов эпилептоподобных разрядов у генетически предрасположенных крыс, с одной стороны, и у больных «малой» эпилепсией, с другой, что подчеркивает ценность изучаемой модели. Е.Ю.Ситникова детально рассматривает роль кортикально-таламических, таламо-кортикальных и ретикулярных нейронов таламуса в формировании пик-волновых разрядов, указывая, что последнее объединяет два различных процесса – локальную синхронизацию в сомато-сенсорной коре и генерализацию в таламо-кортикальной системе.

Важной частью диссертации являются данные о гистологических изменениях в дофаминергической nigro-стриатной области головного мозга – компактной части черной субстанции. Оказалось, что чем ниже плотность нейронов в этой области, тем ниже проявления «малой» эпилепсии у животных. Кроме того, норадренергическая система, локализованная в синем (голубом) пятне, также оказывает модулирующее влияние на формирование абсанс-эпилепсии в онтогенезе.

Обсуждая свои данные, диссертант приходит к важному выводу о несостоятельности кортико-ретикулярной теории абсанс-эпилепсии, в частности, потому, что «сонные веретена» не являются предшественниками разрядов «пик-волна». На самом деле их предшественниками являются дельта и тета-альфа волны в ЭЭГ.

Производит впечатление разнообразие методов, примененных диссертантом, и весомость полученного им экспериментального материала. Была проведена очень значительная по объёму работа. Скрупулёзность, тщательность подготовки и проведения экспериментов, как и научная добросовестность диссертанта, заслуживают самой высокой оценки. Работа выполнена настоящим специалистом в своей области. Автореферат написан ясно и четко, хорошим языком.

Диссертантом в соавторстве опубликовано большое количество статей; в списке литературы более десятка статей в ведущих международных журналах, в которых его фамилия стоит первой. Работа также представлялась на ряде авторитетных международных конференций. Все это подтверждает высокий уровень проведенных автором исследований.

Чтение автореферата не оставляет сомнений в том, что диссертация Е.Ю.Ситниковой, представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является законченным научным исследованием, содержащим новое решение актуальной задачи в области модельного изучения фундаментальных аспектов формирования «малой» эпилепсии – одного из важнейших социально значимых заболеваний. Это исследование имеет как существенное теоретическое значение для экспериментальной патологии и нейрофизиологии, так и практическое – для создания новых средств борьбы с этим пока неизлечимым заболеванием. По актуальности темы, научной новизне, практической значимости, объёму исследований, глубине анализа и обобщения материала, диссертация, судя по её



## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03. 01. – физиология **Е.Ю. Ситниковой "Структурно-функциональная организация соматосенсорной системы в норме и при абсанс-эпилепсии"**, представленной к защите в диссертационный совет Д 002.044.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН

Диссертационная работа Е.Ю.Ситниковой представляет собой фундаментальное и многогранное исследование формирования в онтогенезе таламо-кортикальных взаимоотношений в норме и при определенной патологии нервной системы. Диссертация включает несомненное открытие: впервые показано, что ограничение сенсорного притока в период раннего онтогенеза влияет на развитие абсанс-эпилепсии у крыс линии WAG/Rij с генетически детерминированной этой формой эпилепсии. Это исследование является весьма актуальным для фундаментальной физиологии и имеет важное практическое значение для медицины, так как автору удалось, используя новейшие способы математического и физического анализа электрических сигналов мозга, выявить электроэнцефалографические показатели, свидетельствующие о возможности или начале возникновения припадков абсанс-эпилепсии.

В работе показано, что у крыс соматосенсорная кора, точнее расположенный в ней центр вибриссного тактильного анализатора, играет ключевую роль в развитии абсанс-эпилепсии в случае соответствующей генетической предрасположенности. Именно соматосенсорная часть таламо-кортикальной системы вовлечена в формирование пиковых разрядов – электроэнцефалографического показателя абсанс-эпилепсии. Удаление вибрисс в течение критического периода развития тактильной чувствительности, т.е. в первые 3 недели постнатального онтогенеза, способствует формированию ответов, не типичных для исследованных слоев коры у нормальных животных. Это свидетельствует о нарушении последовательности формирования восходящих активирующих влияний на нейроны соматосенсорной коры. Следствием является возникновение абсанс-эпилепсии, проявляющейся в московской популяции в 5 месяцев, а в нидерландской – в 2-4 месяца. Принципиально новым является выявленный автором факт, что патогенез абсанс-эпилепсии связан с нарушениями нейро-глиальных соотношений в цингулярной, моторной и соматосенсорной областях неокортекса. Отдельный интерес представляет разработанный автором при участии математиков и физиков метод непрерывного вейвлетного преобразования для анализа ЭЭГ, позволивший, кроме вышесказанного, также раскрыть взаимоотношения и выявить отличия сонных веретен и эпилептической активности в электроэнцефалограммах.

На защиту представлено крупное завершённое исследование, научная значимость которого и фундаментальные выводы апробированы в докладах, сделанных на

отечественных и международных форумах. Результаты работы получили всестороннее освещение в 4х монографиях (последняя, Wavelets in Neuroscience, одним из авторов которой является Е.Ю. Ситникова, только что вышла) и 34 научных статьях, опубликованных в отечественных и зарубежных журналах с высоким рейтингом, рекомендованных ВАК РФ.

Работу Евгении Юрьевны Ситниковой отличает актуальность поставленных проблем и адекватная методическая оснащенность, автореферат написан хорошим языком, демонстрирующим высокую эрудицию автора. Важность полученных результатов неоспорима. Диссертация представляет большой интерес для широкого круга физиологов, невропатологов, педиатров и биологов, занимающихся онтогенезом. Результаты работы следует использовать в курсах лекций по физиологии для студентов университетов. Разработанный автором способ выявления ранних признаков абсанс-эпилепсии должен найти применение в практической медицине.

Нет никаких сомнений, что это хорошо продуманная и хорошо выполненная работа, находящаяся в русле наиболее актуальных проблем современной нейрофизиологии.

Диссертационная работа Е.Ю. Ситниковой "Структурно-функциональная организация соматосенсорной системы в норме и при абсанс-эпилепсии", полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор – достоин присуждения искомой степени.

Ведущий научный сотрудник  
Кафедры зоологии позвоночных  
Биологического факультета МГУ  
доктор биологических наук

Т.Б. Голубева



## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ситниковой Евгении Юрьевны,  
**«Структурно-функциональная организация соматосенсорной системы в норме и при абсанс-эпилепсии»**, представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология

Диссертационная работа Ситниковой Е.Ю. является важным фундаментальным исследованием в области нейрофизиологии. Работа посвящена изучению чрезвычайно актуального и малоизученного вопроса - влияния эпигенетических факторов, таких как ограничение сенсорного притока в «критический период» раннего онтогенеза на развитие абсанс эпилепсии.

Работа выполнена на крысах линии WAG/Rij, которые являются одной из основных адекватных генетических моделей абсансной эпилепсии. В литературе по изучению механизмов развития абсанс эпилепсии, показано, что эти приступы не имеют предшественников. В работе впервые показано, что появлению пик-волновой активности предшествует одновременное появление дельта- и тета/альфа ритмической активности на ЭЭГ и именно это характеризует состояние «судорожной готовности» при абсанс – эпилепсии.

На основании своих экспериментальных данных автор делает вывод, что «сонные веретена» не являются предшественниками пик-волновых разрядов.

Известно, что существуют несколько теорий, относительно источников эпилептической активности при генезе абсанс – эпилепсии. Диссертант впервые приводит убедительные экспериментальные данные, что именно соматосенсорная кора играет ключевую роль в развитии генетически детерминированной абсанс-эпилепсии у крыс.

Несомненно, заслуживающим внимания являются данные, показывающие связь патогенеза абсанс-эпилепсии с нарушениями нейро-глиальных соотношений в цингулярной, моторной и соматосенсорной областях неокортекса.

В целом, в работе получен очень большой массив интересных и новых данных. Четко сформулированы цель и задачи работы. Анализ экспериментальных данных проведен с применением современных математических методов. Значимость полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы работы, а также научные публикации автора полностью отражают основные результаты работы. В заключение можно сказать, что диссертационная работа **«Структурно-функциональная организация соматосенсорной системы в норме и при абсанс-эпилепсии»**, по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским, а её автор Ситникова Е.Ю. заслуживает присуждения ей искомой степени **доктора биологических наук по специальности 03.03.01 - «Физиология»**.



Докцент кафедры физиологии человека и животных  
Биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова,  
кандидат биологических наук

ПОДПИСЬ РУКИ  
ЗАВЕРЯЮ

07.10.2014

Аббасова К.Р.

К.Р.Аббасова

Документовед биологического факультета МГУ

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации Евгении Юрьевны Ситниковой  
«Структурно-функциональная организация соматосенсорной системы в  
норме и при абсанс-эпилепсии», представленной на соискание  
учёной степени доктора биологических наук  
по специальности 03.03.01 – физиология.

Факторы внешней среды в раннем онтогенезе оказывают значимо влияние на развитие нервной системы и формирование функций головного мозга. Диссертация Е.Ю.Ситниковой нацелена на исследование структурно-функциональной организации соматосенсорной системы у грызунов.

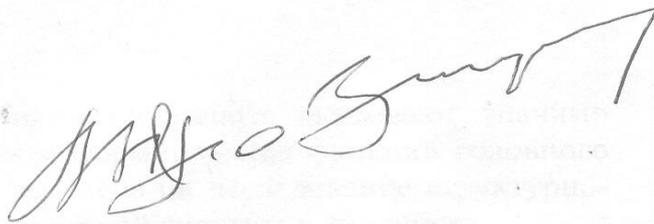
Автором тщательно исследованы механизмы абсанс-эпилепсии – нервного заболевания, характеризующегося генетической предрасположенностью и сопровождающегося нарушениями в таламо-кортикальной системе.

Диссертационная работа демонстрирует, что соматосенсорная кора играет ключевую роль в развитии абсанс-эпилепсии у животных с соответствующей генетической предрасположенностью. Е.Ю.Ситниковой обнаружен важный факт: ранний сенсорный опыт контролирует развитие генетически детерминированной абсанс-эпилепсии, на основании которого она делает заключение, что коррекция внешних факторов среды может смягчить врождённые нарушения нормального развития нервной системы.

В диссертации исследован вопрос участия нейромедиаторных систем головного мозга в формировании пароксизмальной активности при абсанс-эпилепсии. Принципиально важным является тот факт, что минимальные проявления абсанс-эпилепсии были обнаружены у особей, имевших наименьшую плотность нейронов в компактной части чёрной субстанции. На основании полученных данных Е.Ю.Ситникова выдвигает гипотезу о связи патогенетических механизмов болезни Паркинсона и абсанс-эпилепсии: «снижение числа нейронов в чёрной субстанции у лиц с минимальными проявлениями абсанс-эпилепсии может спровоцировать другое заболевание – болезнь Паркинсона».

В целом, диссертация является законченной научно-квалификационной работой, где решена актуальная задача – описаны механизмы, обуславливающие ведущую роль соматосенсорной коры в развитии патологии у особей с врождённой склонностью к абсанс-эпилепсии. В диссертации разработаны теоретические положения, совокупность которых вносит крупный вклад в развитие физиологии сенсорных систем. Диссертация Е.Ю.Ситниковой соответствует выбранной специальности 03.03.01 «физиология» и полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о

присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени доктора биологических наук. Автор этой работы заслуживает присуждения искомой степени.



академик А.Д.Ноздрачёв

профессор каф. Общей физиологии  
Санкт-Петербургского государственного Университета  
Зав. лабораторией Института  
Физиологии им. И.П.Павлова  
Российской академии наук  
09.10.2014  
Санкт-Петербург



Подпись \_\_\_\_\_ *ак. Ноздрачёв А.Д.*  
уведостоверяю \_\_\_\_\_  
и. канцелярская \_\_\_\_\_ *Сидорова*