

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
«Институт проблем экологии и эволюции  
им. А.Н. Северцова РАН»  
д.б.н., член-корреспондент РАН  
С. В. Найденко



07 ноября 2022 года

### ОТЗЫВ

ведущей организации Федеральное государственное бюджетное учреждения науки «Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН» на диссертационную работу Левкович Кристины Михайловны «Восстановление сознания при пробуждении от ортодоксального и парадоксального сна. Электрофизиологическое исследование», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.5. – «Физиология человека и животных» (биологические науки)

#### **Актуальность диссертационной работы.**

Диссертационная работа Кристины Михайловны Левкович посвящена актуальной проблеме сомнологии, а именно, выяснению механизмов поддержания сознания и последовательности их активации при пробуждении от сна. Поиск нервного субстрата сознания весьма актуален, поскольку он ускорит развитие не только фундаментальных, но и прикладных направлений наук о мозге. Прикладные исследования в этом направлении будут способствовать созданию новых методов лечения и реабилитации пациентов с поражениями головного мозга, расстройствами сознания, а также нарушениями сна.

Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор нет единого мнения относительно того, активность каких нейронных сетей и структур мозга необходима и достаточна для поддержания высокого, бодрствующего, уровня сознания. Также противоречивыми являются данные о том, совпадает ли восстановление альфа-ритма с восстановлением когнитивных и моторных реакций сразу при пробуждении. В связи с этим крайне важным является описание процессов, которые происходят в первые секунды и десятки секунд пробуждения. Подавая во время форсированного перехода от сна к бодрствованию стимулы и регистрируя вызванные потенциалы и моторные реакции, можно определить, в какой момент к человеку возвращается способность сознательно реагировать на внешние стимулы, то есть восстанавливаются когнитивные компоненты вызванных потенциалов в ответ на значимые сигналы, а также моторная реакция. И, изучив биоэлектрические характеристики этих этапов пробуждения, можно описать уровень сознания, необходимый и достаточный для детекции сложных признаков сигналов и своевременного реагирования на них. А сравнение пробуждений из третьей стадии ортодоксального (медленного, медленноволнового) и из парадоксального (быстрого, REM) сна позволит прояснить механизмы поддержания сознания и последовательность их активации при пробуждении. Поэтому актуальность диссертационного исследования К.М. Левкович, целью которого изучение последовательных этапов восстановления сознательной реакции на внешние стимулы при пробуждении из третьей стадии сна и из парадоксального



сна при помощи изучения произвольных реакций и когнитивных вызванных потенциалов в ответ на последовательности звуков различной сложности, не вызывает сомнений.

### **Структура и содержание работы.**

Диссертация К.М. Левкович построена по традиционной схеме и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка цитированной литературы, списка публикаций по теме диссертации. Работа изложена на 150 страницах, содержит 7 таблиц и 9 рисунков, имеет 11 приложений. Список литературы включает 168 источников, из них 8 – отечественные.

В разделе «Введение» автор обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель, задачи и гипотезу исследования, описывает научную новизну и теоретическую и практическую значимость работы, приводит пять положений, выносимых на защиту. Также К.М. Левкович перечисляет формы апробации результатов работы в виде статей в рецензируемых журналах и тезисов докладов.

Глава «Обзор литературы» состоит из четырех подразделов, в которых дается полное и детальное представление о состоянии изучаемой проблемы. Вначале приводится определение сознания, опирающееся на клинические исследования, как способности отвечать на команды. После этого описаны нейрофизиологические механизмы сознания. Далее автор описывает нейрофизиологические механизмы сна и бодрствования и переход от сна к бодрствованию, как одну из моделей для изучения сознания. Описана парадигма local-global, а также вызванные потенциалы, которые регистрируются во время ее предъявления. Завершается глава постановкой проблемы диссертационной работы.

В главе «Материалы и методы исследования» вначале описаны пилотные, а затем основная экспериментальная серии. Детально рассмотрены как методика эксперимента, так и предобработка и статистический анализ данных.

Глава «Результаты исследования» состоит из семи больших разделов. Первый посвящен описанию опросников и полисомнографическим данным. Затем рассматриваются критерии разделения форсированных пробуждений на последовательные этапы, и как эти этапы различались между собой по поведенческим реакциям, вызванным потенциалам и спектральной мощности в зависимости от фазы сна, из которой происходило пробуждение.

Работу заключают «Обсуждение результатов», «Заключение» и «Выводы». В главе «Обсуждение» автор логично и подробно анализирует полученные результаты и сопоставляет их с данными литературы. В разделе «Заключение», автор обобщает полученные результаты, а «Выводы» полностью соответствуют поставленным задачам исследования.

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

Полученные результаты К. М. Левкович свидетельствуют о том, что в первые секунды пробуждения способность осознанно реагировать на стимулы ещё нарушена, возможна лишь автоматическая детекция изменений сенсорных характеристик стимулов. Даже после восстановления доминирующей альфа-активности в ЭЭГ реакции на значимый стимул могут отсутствовать или быть замедлены в течение десятков секунд. Таким образом, в работе показано, что появления альфа-ритма в ЭЭГ еще недостаточно для восстановления сознательных процессов.

Также в работе впервые было показано, что восстановление компонента вызванных потенциалов P300 в ответ на целевые стимулы происходит тогда же, когда восстанавливается правильный и своевременный моторный ответ на них. Автор приходит к



выводу, что отсутствие произвольных реакций в первые секунды пробуждения объясняется не затруднениями в формировании двигательного ответа, а неспособностью отличить целевые стимулы от нецелевых.

Впервые была применена парадигма local-global во время форсированных пробуждений. Автор показал, что спустя десятки секунд после пробуждения скорость восстановления моторного ответа на локальные и глобальные нерегулярности не различалась. К.М. Левкович объясняет это тем, что фактором, лимитирующим скорость пробуждения, является не дефицит анализа сложных сенсорных характеристик сигналов, а замедленное восстановление способности оценивать значимость стимула.

В диссертационной работе было показано, что и восстановление альфа-ритма, и восстановление моторного ответа на целевой стимул при пробуждении из парадоксального сна происходит быстрее, чем при пробуждении из третьей стадии сна. Но автор подчеркивает, что даже при пробуждении из парадоксального сна должно пройти более 20 секунд после восстановления альфа-ритма, прежде чем восстановятся своевременные реакции на значимый стимул.

При помощи анализа спектральной мощности этапов пробуждения К. М. Левкович впервые показала, что, как при пробуждении из третьей стадии сна, так и парадоксального сна переход от сна к бодрствованию сопровождается постепенным снижением спектральной мощности в большинстве диапазонов частот ЭЭГ - сначала медленных, а потом быстрых. А наступление завершающего этапа пробуждения, когда полностью восстанавливаются когнитивные и моторные ответы, сопровождается снижением спектральной мощности в альфа- и бета-диапазонах.

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

Полученные К.М. Левкович результаты имеют высокую степень достоверности, поскольку подтверждается достаточным количеством экспериментальных сессий, большим числом наблюдений, использованием современных методов статистического анализа. Выводы, сформулированные в диссертации, подкреплены фактическими данными, представленными в рисунках и таблицах.

#### **Личный вклад автора.**

К.М. Левкович принимала участие в постановке проблемы диссертационной работы, разработке дизайна и протокола исследования. Автором лично проведен поиск, отбор и анализ научной литературы по теме диссертации, написан сценарий для предъявления стимулов и регистрации моторных ответов, собран и обработан экспериментальный материал.

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

Результаты, полученные К.М. Левкович при выполнении диссертационной работы, расширяют современные представления о физиологических процессах, характерных для перехода от сна к бодрствованию и этапах восстановления моторных реакций и когнитивных функций.

Полученные данные будут способствовать созданию новых методов лечения и реабилитации пациентов с поражениями головного мозга, расстройствами сознания, страдающих от таких нарушений сна, как парасомнии (расстройства поведения, возникающие во время разных стадий сна, например, сомнамбулизм или сонный паралич) и инсомнии, характеризующейся недооценкой времени, проведенного во сне. Также на базе



полученных результатов возможно создание методик для оценки индивидуальной скорости восстановления когнитивных функций при форсированном пробуждении. Такие методики имеют важное прикладное значение в сферах профотбора для ряда специальностей (спасатели, служба скорой медицинской помощи и т.д.), требующих от человека подъема по тревоге в любое время суток и немедленного решения сложных задач.

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

Полученные в диссертационной работе К.М. Левкович результаты и выводы могут быть использованы в учреждениях, занимающихся проблемами сомнологии и физиологии поддержания состояния бодрствования, а также при чтении лекций-спецкурсов для студентов и аспирантов тех кафедр, которые имеют физиологическую и медицинскую направленность, в частности, при чтении курса лекций по физиологии человека и животных на биологическом факультете МГУ имени М.В. Ломоносова.

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

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для кандидатских диссертаций, входящих также в базу Scopus.

Материалы и результаты диссертации были представлены и докладывались на семинарах и конференциях: XXIV и XXV научных школах-конференциях молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии (ИВНД и НФ РАН, г. Москва, 2020, 2021); XXV конгрессе Европейского сообщества по изучению сна (г. Базель, Швейцария, 2018; онлайн, 2020); XXVII Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (г. Судак, 2021); I Национальном конгрессе по когнитивным исследованиям, искусственному интеллекту и нейроинформатике (онлайн, Москва, 2020); VIII Международном форуме Сон-2021 (онлайн, Москва), а также неоднократно обсуждались на семинарах лаборатории высшей нервной деятельности человека ИВНД и НФ РАН.

#### **Замечания и вопросы.**

Диссертационная работа Левкович К.М. не имеет принципиальных недостатков, которые бы снижали теоретическую и практическую значимость проведенного исследования. Представленный автором экспериментальный материал добротен, достоверен и получен с помощью адекватных современных методов. Текст выверен, рисунки и таблицы информативны.

В качестве рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы диссертационного исследования можно посоветовать автору включить в исследование испытуемых женского пола. Целесообразно было бы расширить исследование и провести пробуждения из первой и из второй стадий ортодоксального сна для дальнейшего их сопоставления с полученными данными. Поскольку парадоксальную фазу сна разделяют на тоническую и фазическую составляющие (Simor et al., 2020), причем фазический парадоксальный сон сходен по глубине сна с третьей стадией (Ernis et al., 2010), то можно разделить пробуждения из парадоксального сна в соответствии с данной характеристикой. Это позволило бы оценить различия в двух состояниях, а также сопоставить их с другими стадиями сна, в частности, с третьей стадией. И поразмышлять над таким вопросом: какова эволюционная значимость и цена различий между двумя фазами сна, и почему когнитивное и поведенческое пробуждение совпадают во времени?



**Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации.**  
Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертации.

**Заключение.**

Диссертационная работа Левкович Кристины Михайловны «Восстановление сознания при пробуждении от ортодоксального и парадоксального сна. Электрофизиологическое исследование» является законченной научно-квалификационной работой. По актуальности, научной новизне, практической значимости, методическому уровню, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов соответствуют требованиям пунктов 9-10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (с учетом Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – К.М. Левкович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – «Физиология человека и животных» (биологические науки).

Отзыв ведущего учреждения на диссертацию составлен доктором биологических наук, главным научным сотрудником лаборатории поведения и поведенческой экологии млекопитающих ФГБУН «Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН» Ковальзоном Владимиром Матвеевичем.

Диссертация, автореферат и настоящий отзыв обсуждены и одобрены на заседании лаборатории поведения и поведенческой экологии млекопитающих ФГБУН «Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН» (протокол № 6 от 27 октября 2022 г.).

Составитель отзыва:

доктор биологических наук  
главный научный сотрудник  
лаборатории поведения и поведенческой  
экологии млекопитающих  
ФГБУН «Институт проблем экологии  
и эволюции им. А.Н. Северцова РАН»

Владимир Матвеевич Ковальзон

Заведующий лабораторией поведения и  
поведенческой экологии млекопитающих  
ФГБУН «Институт проблем экологии  
и эволюции им. А.Н. Северцова РАН»  
доктор биологических наук, академик РАН

Вячеслав Владимирович Рожнов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН»

Адрес: 119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33

Телефон: +7 (495) 633-09-22, +7 (495) 952-35-84

Сайт: <https://sev-in.ru/ru>



5

Подпись

Заведующий зав. канц. ИПЭЭ РАН

Ковальзон В.М.  
Рожнов В.В.  
[Signature]

07

11

20 22