

## ОТЗЫВ

официального оппонента

Мачинской Регины Ильиничны, доктора биологических наук, профессора, члена-корреспондента РАО, заведующей лабораторией нейрофизиологии когнитивного развития ФГБНУ «Институт развития, здоровья и адаптации ребенка (ИРЗАР)» на диссертационную работу Неклюдовой Анастасии Константиновны «Мозговые механизмы обработки ритмических звуков у детей с типичным развитием и нарушением генов *MECP2* и *SHANK3*», представленную к защите в Диссертационный совет 24.1.046.01 при ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук (ИВНД и НФ)» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.5. — «Физиология человека и животных» (биологические науки)

Диссертационная работа, выполненная Неклюдовой Анастасией Константиновной, является законченным самостоятельным исследованием, направленным на анализ специфики нейрональных механизмов обработки сенсорной информации у детей с синдромальными формами аутистических расстройств развития.

**Актуальность** этого исследования обусловлена несколькими факторами:

- нарастающей распространенностью расстройств аутистического спектра у детей;
- отсутствием единой нейрофизиологической модели таких расстройств, что объективно связано с гетерогенностью этиологии аутизма и многообразием его поведенческих проявлений;
- недостаточной изученностью различных форм аутизма с точки зрения их возможных нейрональных механизмов, что затрудняет дифференциальную диагностику и адресную терапию детей с РАС;
- многочисленными, но вместе с тем противоречивыми литературными данными, свидетельствующими об особенностях обработки сенсорной информации у детей с РАС.

К **достоинствам работы** следует отнести выбор экспериментальных групп, модальности изучаемых сенсорных процессов и основных инструментов исследования. Концентрация на исследовании детей с генетическими (синдромальными) формами РАС является перспективной с точки зрения прослеживания «физиологических путей» заболевания от молекулярных механизмов генетических нарушений через особенности функционирования мозга к поведенческим и личностным нарушениям. Сопоставление с данными исследования детей контрольной группы позволило выявить специфику механизмов обработки информации в каждой из групп сравнения, что безусловно важно с точки зрения перспектив дифференциальной диагностики РАС.

Выбор слуховой модальности как наиболее интересной для исследования нейрональной основы РАС представляется актуальным и важным, поскольку именно нарушения обработки слуховых стимулов, в особенности механизмов интеграции отдельных признаков сигнала в фонологические единицы может быть одной из причин распространенных при РАС нарушениях речи.

Также удачным представляется выбор экспериментальной модели и ЭЭГ параметров для оценки нейрональных механизмов обработки ритмических звуков. Благодаря выделению двух типов суммарной биоэлектрической реакции мозга на звуковую стимуляцию разной частоты удалось проанализировать особенности функционирования двух механизмов обработки слуховых стимулов. Первый из них, связанный с обработкой ритмических стимулов с частотой около 40 Гц, отражается в характеристиках слухового стационарного ответа; второй – участвующий в обработке ритмических звуковых сигналов преимущественно более высокой частоты отражается в характеристиках устойчивой волны.

Необходимым компонентом прослеживания «физиологических путей» нарушений поведения и когнитивной сферы при РАС является анализ связи между активностью мозга и параметрами поведения, отражающими эффективность процессов обработки информации. Такой анализ также представлен в диссертационном исследовании А.К. Неклюдовой, и его результаты позволяют аргументировать одно из основных положений диссертации о связи стационарного ответа и устойчивой волны вызванной электрической активности мозга с разными механизмами обработки слухового ритмического сигнала.

Удачное сочетание всех компонентов экспериментального исследования позволило автору получить **новые данные** о специфике процессов обработки слуховой информации на сенсорном уровне у детей с генетическими формами РАС. В диссертационном исследовании показано, что при нарушении гена *MESP2* снижены значения фазовой когерентности слухового стационарного ответа в диапазоне около 27-40 Гц, а при нарушении гена *SHANK3* – на частоте 40 Гц. Это, по мнению автора, может быть связано с нарушением функционирования парвальбуминовых интернейронов, участвующих в механизме тонкой временной настройки на различение сигнала. Кроме того показано, что амплитуда устойчивой волны снижена при нарушении гена *MESP2* для всех частот стимуляции, а при нарушении гена *SHANK3* – только для частоты 40 Гц, при этом наблюдается увеличение амплитуды на более высоких частотах. Этот механизм может отражать интеграцию ритмического сигнала в протяженный тон. Полученные данные являются важными как с точки зрения фундаментальной физиологической науки, так и использования научных знаний в клинической практике, так как приближают специалистов к определению нейрофизиологических маркеров различных форм нарушений развития у детей.

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

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из Введения и 4 -х основных глав («Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение»), а также выводов и заключения. Работа изложена на 104 страницах. Список литературы состоит из 181 наименований, включая 179 публикаций на иностранных языках. Работа иллюстрирована 2 таблицами и 14 рисунками, имеет 4 приложения.

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

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Автором использовались современные методы исследования, адекватные цели работы, включая экспериментальные модели, способы оценки активности мозга и поведенческих показателей эффективности слухового восприятия, а также статистические процедуры, соответствующие задачам исследования и характеру анализируемых переменных. Результаты анализа всех данных как электроэнцефалографических, так и поведенческих полностью отражены в тексте диссертации и позволяют сделать вывод об обоснованности выдвинутых основных положений и сделанных выводов.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Результаты диссертационной работы опубликованы в 10 печатных работах, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и входящих в базы данных Scopus и Web of Science. Основные материалы и положения диссертации были доложены на нескольких международных конференциях: International Society for autism research (Insar) meeting, 2021; Annual Meeting of Society of Biological Psychiatry, 2021; XVII Международном Междисциплинарном Конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии», 2021; а также на XXIV съезде физиологического общества имени И.П. Павлова, 2023, XXVII научной школе-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии, 2023.

#### **Замечания и вопросы по диссертации:**

Редакционные замечания:

1. Общее безусловно позитивное впечатление от диссертационного исследования несколько снижают стилистические неточности и технические погрешности текста (опечатки, несогласованность слов в предложениях, пропуски слогов);

2. Излишней кажется дробная рубрикация частей текста, которая доходит до 4 позиций. При этом, если в методическом разделе это не мешает воспринимать содержание, то при обсуждении результатов не дает возможность представить в полной мере общую логику исследования. Например: обсуждение начинается с раздела «4.1. Временной и спектральный механизмы у детей разного возраста», однако в работе не анализируются изменения вызванной активности у детей разного возраста, проводится корреляция с возрастом. Следующий параграф озаглавлен «4.1.1. Роль слухового стационарного ответа и устойчивой волны в различении частоты щелчков». Согласно логике рубрикации можно было ожидать здесь анализ возрастных изменений стационарного ответа и устойчивой волны и их связей с поведенческими показателями различения щелчков у детей разного возраста. Однако ни в этом параграфе, ни в последующих (4.1.2, 4.1.3) собственно возрастные особенности не анализируются.

Замечания к аналитическому обзору и обсуждению:

1. В разных частях диссертации (более подробно в Обсуждении) упоминается связь функционирования парвальбуминовых нейронов с генерацией гамма ритма, сенсорными процессами, симптомами аутизма и генетическими дефектами. Вероятно, стоило объединить эти соображения в отдельном параграфе обзора, что позволило бы в явном виде описать возможную связь между нарушением функционирования системы парвальбуминовых нейронов при генетических формах РАС и симптоматикой этих синдромов. Тогда использование экспериментальной модели с регистрацией вызванных ответов мозга на высокочастотную слуховую стимуляцию для исследования нейрональных механизмов РАС выглядело бы еще более аргументировано и логично.

2. Несколько не хватает как в аналитическом обзоре, так и в обсуждении оценки влияния возраста детей на процессы обработки слуховой информации. В Обсуждении о возрасте упоминается только в одном абзаце (см. выше). Учитывая очень широкий возрастной разброс в исследуемых выборках и довольно существенные на первый взгляд различия средних групповых значений (7,67 лет в группе с синдромом Ретта и 11,59 лет в контрольной группе) возрастному аспекту исследования стоило бы уделить больше внимания, либо, наоборот, подчеркнуть во Введении, что исследование возрастных особенностей не было задачей данной работы, а в Обсуждении констатировать, что полученные на детско-подростковой выборке данные в целом совпадают с литературными данными, полученными на взрослых.

Вопросы:

1. Чем мотивирован показ видео при записи ЭЭГ в ответ на слуховую ритмическую стимуляцию? Использовалось ли видео при исследовании контрольной группы как при записи ЭЭГ, так и в психофизическом исследовании? В работе упоминается очень коротко об использовании видео и возможное влияние дополнительной зрительной стимуляции никак не обсуждается.

2. Можно ли утверждать на основании литературных данных, что снижение слухового стационарного ответа при частоте стимуляции 40 Гц является специфическим нарушением, связанным с функционированием парвальбуминовых интернейронов, и не наблюдается при других нарушениях развития или, например, у детей младшего возраста с типичным развитием? Вопрос возник в связи с предположением (в разделе Заключение) о возможности использовать параметры стационарного ответа на частоте 40 Гц в качестве дифференциального признака для выделения подгруппы РАС с нарушением системы парвальбуминовых интернейронов. Если изменение стационарного ответа на частоте 40 Гц описано и в других случаях, то в качестве дифференциального признака оно использоваться не может

## Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования Неклюдовой А.К. полученные при использовании клинической модели, содержат новую информацию о нейрональных механизмах слухового восприятия человека, и представляют научные интерес для нейрофизиологов, нейробиологов и нейропсихологов. Они могут быть использованы в научно-исследовательской работе Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, а также в других исследовательских коллективах. Результаты диссертации могут быть рекомендованы к дальнейшему внедрению в образовательные программы в высших учебных заведениях.

Результаты исследования вызванной электрической активности мозга при использовании высокочастотной звуковой стимуляции у детей с генетическими синдромами содержат важную клиническую информацию, которая может быть использована специалистами, работающими в области диагностики и терапии детей с нарушениями развития.

### Заключение

Диссертация Неклюдовой А.К. «Мозговые механизмы обработки ритмических звуков у детей с типичным развитием и нарушением генов MECР2 и SHANK3» представляет собой законченную научно-исследовательскую работу на актуальную тему, выполненную на высоком теоретическом и методическом уровне. Результаты, полученные в исследовании, имеют ценность для фундаментальной науки, а также для клинической практики. Работа полностью отвечает требованиям ВАК при Минобрнауки и полностью соответствует п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 в действующей редакции, а ее автор Неклюдова Анастасия Константиновна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

### Официальный оппонент:

д.б.н., профессор, член-корреспондент РАО, заведующая лабораторией нейрофизиологии когнитивного развития ФГБНУ «Институт развития, здоровья и адаптации ребенка»

Шифр и наименование специальности официального оппонента:  
03.00.13 Физиология человека и животных

Мачинская Регина Ильинична

*Мачинская* 22.04.2024 года

Подпись *Мачинской Р.И.* заведующая  
Начальник отдела кадров  
*Семенов И.В.*  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт развития, здоровья и адаптации ребенка» (ФГБНУ «ИРЗАР»)



ФГБНУ «Институт развития, здоровья и адаптации ребенка»  
Адрес места работы: 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 8, корп. 2  
Телефон: 8(495)-708-36-79  
E-mail: ri.machinskaya@irzar.ru