

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Томышева Александра Сергеевича
на тему: «Структурно-функциональные особенности головного мозга
при клинически высоком риске развития психозов»
по специальности 1.5.24 – «нейробиология»

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Томышева Александра Сергеевича посвящена актуальной междисциплинарной проблеме биологической психиатрии – повышенному клиническому риску манифестации психотических расстройств. В настоящее время шизофрения является одним из наиболее тяжелых и инвалидизирующих психических заболеваний, сопровождается высокой смертностью, уменьшением продолжительности жизни и низкой частотой выздоровления. Исследования ранних, доманифестных этапов этого заболевания представляются особенно актуальными, так как период выявляемого повышенного риска является критическим «окном возможностей» для проведения терапевтических интервенций, направленных на замедление или даже предотвращение развития болезни. Кроме того, исследования пациентов с клинически высоким риском дают уникальную возможность исследовать нейробиологические механизмы шизофрении в условиях, не отягощенных хронификацией болезни и многолетним приемом фармакологической терапии, что само по себе неотвратимо оказывает влияние на изучаемые нейробиологические показатели. Также необходимо отметить актуальность рецензируемой работы в плане выбора методических подходов. Так, в исследованиях по теме диссертационной работы автором применен оригинальный комплекс методов, объединяющий три метода МРТ (сМРТ, ДВ-МРТ и ¹H-МРС) и два нейрофизиологических метода (слуховые событийные потенциалы и характеристики ЭЭГ покоя) в рамках единого кросс-

секционного исследования, что позволило получить широкий набор структурных и нейрофизиологических показателей.

Таким образом, представленная диссертационная работа является комплексным, мультимодальным и междисциплинарным (на стыке нейробиологии и биологической психиатрии) исследованием, результаты которого, в соответствии с поставленной целью и задачами, существенно расширяют представления о структурно-функциональных особенностях головного мозга при клинически высоком риске развития психотических расстройств.

Структура диссертации и оценка ее разделов.

Диссертация изложена на 142 страницах; содержит 5 таблиц и 12 рисунков и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, ограничения исследования, заключение, выводы и список литературы. Список цитируемой литературы содержит 422 источника; из них 407 – на английском языке.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования, значимость и новизну работы. Обзор современной литературы позволяет обосновать цели и задачи работы, написан подробно, зрелым академическим языком, включает в себя широкий набор литературных сведений по изучаемой проблеме. Подразделы посвящены современным исследованиям, полученным методами структурной, диффузионно-взвешенной МРТ и протонной МР спектроскопии, а также нейрофизиологическими методами событийных потенциалов и регистрации ЭЭГ покоя (с акцентом на гамма-ритме), как в группах клинически высокого риска, так и у пациентов с шизофренией, составивших выборки рецензируемой работы. Также во введении отражено развитие представлений об инициальных этапах шизофрении и об используемых для их выявления подходах. Следует отметить обоснование выбора для исследований определенной возрастной группы участников мужского пола.

В главе «Материалы и методы» содержится подробное описание выборки испытуемых, включая клинические критерии, в деталях представлены методы получения и обработки МРТ и нейрофизиологических показателей, а также методы межгруппового и корреляционного статистического анализа.

По итогам работы получен уникальный мультимодальный массив структурных, диффузионных и нейрофизиологических показателей головного мозга для 142 испытуемых, включая пациентов с КВР, пациентов с первым эпизодом шизофрении и здоровых испытуемых. Глава «Результаты» включает межгрупповые сравнения различных показателей головного мозга, полученных с использованием всех соответствующих методов обработки данных и результаты корреляционного анализа для трех групп испытуемых. Все результаты отражены информативными иллюстрациями и таблицами.

В главе «Обсуждение», полученные оригинальные данные каждого раздела главы «Результаты» подробно обсуждены в контексте клинически высокого риска развития психозов с привлечением большого количества современных экспериментальных и теоретических литературных данных.

Особого упоминания заслуживает раздел «Ограничения исследования», в котором автор подробно описывает самые существенные ограничения работы, касающиеся как применяемых методов исследования, так и потенциального влияния принимаемой фармакологической терапии на структурно-функциональные показатели головного мозга.

Текст диссертационной работы завершает раздел «Заключение», в котором автор обобщает полученные данные, делая акцент на результатах, полученных впервые, оценивает значимость проделанной работы и описывает перспективные направления дальнейших исследований. В итоге, на основании проделанной экспериментальной работы автором сделаны обоснованные выводы, которые полностью соответствуют поставленным задачам и основным положениям, выносимым на защиту.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна

Диссертационная работа А.С. Томышева выполнена на высоком научно-методическом уровне. Достоверность результатов исследования обеспечивается применением методов, адекватных поставленной цели и задачам. Набор экспериментальных данных проводился по современным и общепринятым в научном сообществе протоколам. Для обработки данных применялись современные и корректные алгоритмы, реализованные в нескольких программных средах. Статистическая обработка данных выполнена на высоком уровне с применением современных методов в системе статистических вычислений R.

Научные положения логично вытекают из полученных данных и являются обоснованными. Выводы диссертации соответствуют полученным результатам. Достоверность представленных результатов дополнительно обеспечивается значительным объемом выборки и наличием клинической группы контроля (пациенты с первым эпизодом шизофрении), а также применением нескольких комплементарных нейровизуализационных и нейрофизиологических подходов.

В результате выполнения диссертационной работы автором получен ряд оригинальных результатов. Впервые показано, что структурным коррелятом увеличения латентных периодов компонента P300 слуховых событийных потенциалов, вероятно, отражающих замедление скорости и/или эффективности обработки слуховой информации, являются микроструктурные нарушения в таламо-префронтальных трактах, предположительно вызванные патологией миелиновых оболочек, не сопровождающейся текущим нейровоспалительным процессом. Также впервые установлено, что часть структурного дефицита кортикального серого вещества связана с преобладанием снижения толщины супрагранулярного слоя по сравнению со снижением толщины инфрагранулярного слоя коры. Кроме того, по результатам спектроскопического МР исследования и анализа

ЭЭГ покоя было обнаружено два феномена, свидетельствующих о дисбалансе системы возбуждения и торможения при клинически высоком риске психозов – снижение концентрации ГАМК в лобной доле и спектральной мощности гамма-диапазона ЭЭГ. Дополнительными свидетельствами в пользу предположения о дисбалансе В/Т следует считать выявленные обратные корреляции концентрации ГАМК с позитивной психотической симптоматикой и прямые корреляции между мощностью гамма-ритма ЭЭГ и показателем GLX (глутамат + глутамин) в лобной доле.

Таким образом, результаты исследования вносят существенный вклад в понимание нейроанатомической патологии и нейрофизиологических дефицитов при расстройствах шизофренического спектра и углубляют представления о структурно-функциональных особенностях головного мозга у пациентов с повышенным клиническим риском манифестации психозов.

По материалам диссертации опубликована 21 печатная работа, в том числе 12 статей в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах Web of Science, Scopus, RSCI и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ 015.7 по специальности 1.5.24 – нейробиология, и 9 тезисов в сборниках докладов международных и всероссийских научных конференций.

Автореферат соответствует всем требованиям, предъявляемым к подобным работам, и дает полное представление о структуре, объеме и содержании диссертационной работы.

Вопросы и замечания

- 1) Для спектрального анализа ЭЭГ покоя (дефолтная система) в работе выбрана только мощность гамма-диапазона, который отражает состояние системы торможения и прямо связан с концентрацией ГАМК в лобных долях мозга. По мнению оппонента, было бы целесообразно также проанализировать выраженность альфа-активности, поскольку

«размытая» структура спектра альфа-диапазона может быть признаком различных расстройств поведения, в том числе и при шизофрении.

- 2) Результаты по латентности компонента P300 слуховых событийных потенциалов в одд-болл парадигме, вероятно, могли бы быть дополнены оценками вызванной синхронизации/десинхронизации потенциалов в различных частотных диапазонах ЭЭГ, в частности, альфа-активности. Такие амплитудные показатели отражают ряд когнитивных процессов, и при сопоставлении с имеющимися данными могли бы расширить полученные результаты.
- 3) Использование батареи тестов BACS (Keefe et al., 2008), применяемой для краткой оценки базовых когнитивных функций у пациентов с шизофренией, добавило бы дополнительные сведения о состоянии когнитивной сферы у испытуемых различных групп.

Вместе с тем, указанные замечания носят дискуссионный и рекомендательный характер, и поэтому не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.24 «нейробиология» по биологическим наукам, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Томышев Александр Сергеевич вполне заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.24 - «нейробиология».

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой высшей нервной деятельности биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

30 октября 2023

Латанов Александр Васильевич



119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

+7 (495) 939-28-37

latanov@neurobiology.ru

03.00.13 – Физиология

