

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию Томышева Александра Сергеевича

«Структурно-функциональные особенности головного мозга при клинически высоком риске развития психозов», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.24 – «нейробиология»

Актуальность темы диссертационной работы

Настоящее исследование направлено на изучение патогенеза шизофрении посредством исследования структурно-функциональных особенностей головного мозга на доманифестных стадиях болезни. *Шизофрения* – это довольно распространенное (около 1% популяции), многокомпонентное и опасное психическое заболевание, сопровождающееся расстройством когнитивных функций, которое может привести к инвалидизации с полным распадом личности или летальному исходу. Многолетние международные исследования данной патологии свидетельствуют о ее сложном патогенезе: сочетании генетической предрасположенности с рядом физических (черепно-мозговая травма) или социальных триггерных факторов. Относительно невысокая (20.8%) вероятность выздоровления указывает на недостаточность современных знаний о церебральных механизмах шизофрении, определяющих адекватность и успешность лечения. Для их понимания, с одной стороны, исходя из гипотезы о связи патогенеза шизофрении с нарушением раннего развития нервной системы (Fatemi and Folsom, 2009; Khandaker et al., 2013), особо важны исследования начальных, доманифестных стадий болезни. Это относится, в частности, к так называемому конструкту «клинически высокого риска» развития психоза (Fusar-Poli, 2017). С другой стороны, согласно публикациям последних лет, наиболее информативным для исследования патогенеза шизофрении является мультидисциплинарный подход, сочетающий анализ данных о структурных и функциональных аномалиях головного мозга при этом заболевании, полученных *in vivo* (Ellis et al., 2020). В этой связи проводившееся в

настоящей работе мультидисциплинарное исследование у пациентов с клинически высоким риском психозов, включающее данные современной нейровизуализации (структурной и диффузионно-взвешенной МРТ, протонной магнитно-резонансной спектроскопии) с более традиционными, но и доступными электрофизиологическими методами (ЭЭГ и P300 ВП) является обоснованным, адекватным заявленной цели и актуальным в контексте рассматриваемой проблематики.

Структура диссертации и ее оформление

Диссертация построена по традиционному плану и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, заключение и выводы, список литературы, а также перечень сокращений. Работа изложена на 142 страницах, содержит 12 многокомпонентных рисунков и 5 таблиц. Список литературы включает 422 источника, большинство из которых относится к последнему десятилетию (с 2015г. по 2023г). Преобладающая часть источников (407) опубликована в зарубежных изданиях.

В литературном обзоре подробно описывается динамика представлений об инициальных (доманифестных) этапах шизофрении и о концепции «клинически высокого риска» (КВР), рассматривающей пациентов, потенциально находящихся на предпсихотической стадии и демонстрирующих продромальные симптомы шизофрении (смазанных и субъективно воспринимаемых, как позитивных, так и негативных) в среднем за 3 года до манифестации. Представлены психометрические шкалы, включая наиболее актуальные, для выявления и оценки клинического риска.

Описаны методологические принципы и данные о применении объективных методов исследования мозга при КВР. Они касаются нейровизуализации (диффузионно-взвешенная МРТ с показателями фракционной анизотропии и «свободной воды», оценивающая целостность трактов и миелиновой оболочки; структурная МРТ с морфометрией,

оценивающая объемы серого вещества, включая супрагранулярный слой коры; протонная магнитно-резонансная спектроскопия, прижизненно оценивающая концентрации в мозге таких соединений как ГАМК, глутамат, глутамин, креатин и креатинфосфат), а также нейрофизиологии (P300 слухового ВП и гамма-ритм ЭЭГ). Приводится литература о корреляции данных указанных методов и функциональным исходом в группе с КВР. Описаны противоречия, которые требуют дальнейшего изучения. Обосновываются цель и 3 задачи диссертационного исследования, а также его методические подходы. При написании литературного обзора автором продемонстрирована широкая эрудиция в разных аспектах исследуемой проблематики.

Обоснованность и достоверность результатов, основных положений и выводов

Диссертация Томышева Александра Сергеевича представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное на высоком методическом уровне и проведенное в соответствии с предъявляемыми требованиями. Обоснованность полученных автором результатов в значительной степени базируется на методических особенностях работы, детально представленных в Главе 2. Это касается корректности формирования и клинической оценки групп наблюдений: репрезентативной основной выборки (38 пациентов с КВР) и двух групп контроля (54 здоровых испытуемых, 50 пациентов с первым эпизодом шизофрении); детальный анализ поведенческих особенностей пациентов с последующей количественной оценкой в соответствии с принятыми в психиатрии международными шкалами. В работе широко используются современные методы нейровизуализации (структурная МРТ с морфометрией супрагранулярного слоя коры, трактография с исследованием в том числе «свободной воды», протонная магнитно-резонансная спектроскопия) с самостоятельным анализом автором первичных данных и вторичной статистической обработкой. Следует отметить обоснованность и

оптимальность выбора в работе автоматизированных методик сегментации, разметки ROI и трактографии ввиду отсутствия у испытуемых и пациентов грубых анатомических аномалий головного мозга. Корректно анализируются данные электрофизиологических исследований: высокочастотная (30-45 Гц) гамма-активность фоновой электроэнцефалограммы, а также длиннолатентные компоненты P300 слухового вызванного потенциала. Адекватный статистический анализ проводился как для отдельных диффузионных, морфометрических, спектроскопических и нейрофизиологических показателей (с корректировкой уровней значимости на множественные сравнения), так и для характеристик разных модальностей между собой. Кроме того, оценивались результаты корреляционного анализа измененных структурно-функциональных показателей с клиническими данными. Важно, что автором задокументированы скрипты (на языках bash, R и matlab, предоставляются по запросу) с помощью которых возможно воспроизведение результатов исследования, начиная с препроцессинга и обработки изображений, заканчивая статистическим анализом и представлением результатов в графической форме. Полученные статистически значимые данные легли в основу заключения и выводов диссертации, отражая ответы на поставленные в задачах исследования вопросы.

Научная новизна исследования

Оригинальным является используемый в работе и показавший свою информативность мультидисциплинарный исследовательский комплекс в целом, а также конкретные методические новации: подход автора к оценке данных трактографии и морфометрии МРТ.

Впервые произведен расчет и послойный анализ морфометрических МРТ показателей коры больших полушарий, выявивший изменения в структуре супрагранулярного слоя у пациентов с клинически высоким риском развития психозов.

Установленные автором особенности состояния проводящих путей головного мозга указывают на то, что их нарушения при КВР обусловлены патологией миелиновых оболочек, а не повреждением целостности аксонов (и/или снижением их количества) в пучках белого вещества – при отсутствии также изменений в концентрации свободной воды, типичных для нейровоспалительного процесса.

В ходе исследования показано характерное для пациентов с КВР увеличение латентных периодов волны P300 слухового ВП, указывающее на замедление скорости и/или эффективности обработки информации. Возможным структурным коррелятом этого феномена являются обнаруженные автором микроструктурные нарушения в таламо-префронтальных (преимущественно левосторонних) трактах.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Важное значение для понимания патогенеза шизофрении имеет выявленное в работе нарушение баланса системы возбуждения и торможения у пациентов с КВР, выражающиеся в изменении нейромедиаторных (ГАМК/Сr и/или GLX/Сr по данным МР-спектроскопии) и нейрофизиологических (мощность гамма-ритма ЭЭГ) показателей, а также в их корреляциях.

В ходе выполнения работы создан уникальный отечественный мультимодальный массив структурных, диффузионных и нейрофизиологических показателей головного мозга для 142 испытуемых, включая пациентов с КВР, пациентов с первым эпизодом шизофрении и здоровых испытуемых, который может быть использован как в дальнейших исследованиях авторского коллектива, так и для многоцентровых исследований.

Результаты нейрофизиологических исследований свидетельствуют о возможности использования характеристик P300 слухового ВП для индивидуального нейрофизиологического мониторинга эффективности лечения, тогда как в случае гамма-активности более информативными

представляются межгрупповые статистические сопоставления для исследования патофизиологии разных форм заболевания.

Сведения о полноте опубликованных результатов

По теме диссертации автором опубликовано достаточное число работ (N=21), отражающих ее основные положения: 12 статей в периодических 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; 9 тезисов всероссийских и международных конференций.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Томышева А.С. соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждения, выводов.

Принципиальных возражений методологического или концептуального характера к диссертационной работе нет. Однако имеется ряд замечаний и один уточняющий вопрос.

Замечания

1. Следует отметить практическое отсутствие в литобзоре информации о дофаминовой теории шизофрении, которая рассматривается в научном сообществе наряду с глутаматергической, приверженцем которой является автор диссертации.
2. Недостаточная обоснованность выбора именно гамма-ритма в качестве ЭЭГ маркера функциональной активности коры при данной патологии.
3. Список сокращений, используемых в диссертации, является неполным, что несколько затрудняет понимание содержания работы. Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

Вопрос:

Учитывая сложность патогенеза шизофрении, какие из выявленных в работе структурно-функциональных нарушений, по мнению автора, с большей вероятностью относятся к числу генетических предикторов заболевания?

Заключение

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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.24 – «нейробиология».

30 октября 2023

Подпись

 (Е.В.Шарова)

Шарова Елена Васильевна

Доктор биологических наук, главный научный сотрудник Лаборатории общей и клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, 117485, Москва, ул. Бутлерова, дом 5А
+7 (495) 334-70-00

Научная специальность, по которой защищена докторская диссертация
03.00.13 – Физиология



Подпись т. Шаровой Е.В.

УДОСТОВЕРЯЮ

дир. канд. ИВНД и НС


Кузьмина Г.И.