

«УТВЕРЖДАЮ»

директор ФГБНУ «Институт

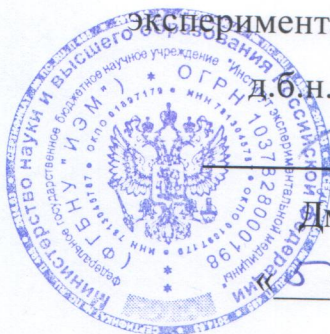
экспериментальной медицины»

д.б.н., профессор РАН

А.В.

Дмитриев

» октября 2018 г.



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» о научной и практической значимости диссертационной работы Дик Ольги Евгеньевны на тему: «Механизмы изменения динамической сложности паттернов физиологических сигналов», представленной к защите в диссертационный совет Д 002.020.01 при ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология (биологические науки).

**Актуальность проблемы.** По данным Всемирной организации здравоохранения, наблюдается неуклонный рост различного рода нарушений функционального состояния мозга, связанных с нейродегенеративными заболеваниями и невротическими расстройствами. Это ставит перед фундаментальной медициной задачу организации высококвалифицированной помощи людям с подобными нарушениями, и решение этой задачи, в значительной степени, определяется развитием качественных методов

диагностики и пониманием механизмов возникновения нарушений, а также поиском стратегий их эффективной коррекции.

Современная нейрофизиология нацелена на выявление механизмов развития нарушений функционального состояния мозга и поиск инновационных стратегий их коррекции. Выяснение механизмов развития патологического состояния может идти посредством изучения как биохимических, так и биофизических механизмов возникновения этого состояния. В первом случае это связано с поиском видоизмененных молекулярных каскадов, приводящих к развитию патологического состояния, а во втором случае - с нахождением структурных перестроек в паттернах физиологических ритмов, генерируемых мозгом больного человека, и обнаруживаемых при сопоставлении с паттернами ритмов мозга здорового человека.

В этой связи, тема диссертационной работы Ольги Евгеньевны Дик представляет научный интерес и актуальна, поскольку исследование посвящено изучению биофизических механизмов, лежащих в основе модуляции динамической сложности паттернов физиологических ритмов при формировании патологического состояния. Выяснение этих механизмов ориентировано на поиск новых средств диагностики, прогноза и коррекции патологических состояний, вызывающих изменения в структуре физиологических ритмов.

**Научная новизна исследования.** В настоящее время традиционные методы исследования физиологических сигналов, связанные, в основном, с их спектральным анализом, постепенно вытесняются новыми и постоянно развивающимися методами нелинейной динамики, которые позволяют выявлять изменяющиеся характеристики нестационарных сигналов. Эти развивающиеся методы анализа как раз и являются основой проведенного диссертантом исследования.

При сравнительном изучении количественных характеристик паттернов электрической активности мозга человека (ЭЭГ) для контрольной

группы здоровых лиц и лиц с нарушениями функционального состояния мозга в форме тревожно-фобических расстройств, сосудистых нарушений и эпилептических повреждений, с помощью методов нелинейного анализа автору диссертации впервые удалось получить объяснение структурных перестроек, происходящих в паттернах ЭЭГ при возникновении рассматриваемых патологических состояний.

На основании полученных данных впервые показана возможность применения вейвлетных, мультифрактальных и рекуррентных характеристик паттернов ЭЭГ для оценивания эффективности психотерапевтического воздействия при болевом синдроме у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами и для определения уровня невротической возбудимости пациентов с сосудистыми нарушениями разной степени выраженности.

Получены доказательства того, что состояния, непосредственно предшествующие эпилептическим разрядам, и состояний вне этих разрядов, возможно различать автоматически не только у пациентов с генерализованной формой эпилесии, как, например, это показано в работах [Sitnikova, et al., 2009; 2011; Hramov et al., 2015] , но и с парциальной формой эпилепсии (практически не используемой для подобного анализа).

В работе также впервые выявлены механизмы уменьшения динамической сложности паттернов тремора руки, возникающего в процессе выполнения человеком двигательной задачи, при возрастании степени двигательных нарушений (в группах лиц с синдромом эссенциального тремора и лиц с дрожательной формой болезни Паркинсона).

При исследовании механизмов изменения динамической сложности паттернов импульсной активности сенсорных нейронов при возникновении антиноцицептивного ответа впервые установлено, что механизм устранения боли связан с изменением одной из воротных структур медленных натриевых  $Na_v1.8$  каналов, а именно его активационной воротной системы, после действия на мембрану коеновой кислоты, являющейся лекарственной

субстанцией разрабатываемого в Институте физиологии им. И.П. Павлова неопиоидного анальгетика «Аноцептина».

Таким образом, в диссертации получило дальнейшее развитие представление о том, что определение вейвлетных, мультифрактальных, рекуррентных и бифуркационных характеристик физиологических ритмов позволяет выявлять характерные изменения в динамической сложности паттернов этих ритмов при возникновении исследуемых патологических состояний.

Безусловным достоинством работы можно считать удачное сочетание различных методов анализа для решения поставленных задач, поскольку именно это позволило не только найти динамические изменения в паттернах изучаемых сигналов при патологических нарушениях, но и определить за счет каких биофизических механизмов происходят эти изменения.

**Теоретическая, практическая значимость и внедрение результатов исследования в практику.** Получены новые фундаментальные знания о механизмах изменения физиологических ритмов, связанных с изменением функционального состояния мозга человека.

Результаты являются научной платформой для развития новых методов диагностики нейродегенеративных и невротических заболеваний и могут быть использованы в клинической практике: для автоматического выявления эпилептических разрядов у больных парциальной эпилепсией; для оценки эффективности психотерапевтического воздействия при болевом синдроме у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами; для оценки уровня возбудимости структур мозга пациентов с сосудистыми нарушениями; для оценки степени отклонения двигательной функции человека от нормы и достоверного различения паркинсонического и эссенциального видов тремора.

Методология анализа молекулярного механизма действия коеновой кислоты, являющейся лекарственной субстанцией анальгетика «Аноцептина», при изучении механизмов изменения динамической

сложности паттернов импульсной активности ноцицептивных нейронов может быть использована при поиске новых фармакологических мишеней при дальнейших исследованиях, связанных с развитием инновационных фармакологических стратегий в коррекции патологических состояний.

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

По объему и содержанию проведенных исследований представленная работа соответствует современному уровню. В ходе проведения исследований диссертантом использован адекватный набор современных хорошо апробированных методов нелинейной динамики анализа сложных нестационарных сигналов.

По теме диссертации опубликовано 33 научных труда, в том числе 20 статей в журналах, рекомендуемых ВАК РФ, в том числе в международных высокорейтинговых изданиях. Достоверность принципиальных научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, базируется на достаточно большом материале исследований и результатах их статистической обработки, убедительна и не вызывает сомнений.

**Соответствие работы требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.** О соответствии диссертационной работы Дик О.Е. требованиям, предъявляемым ВАК РФ к докторским диссертациям, свидетельствует, прежде всего, теоретическая и практическая значимость результатов данных исследований.

**Во введении** раскрыта актуальность темы, определены цели и задачи исследования, сформулированы научная новизна и практическая значимость работы,

**В первой главе «Методы исследования»** описываются серии тестов для анализа ЭЭГ и произвольных колебаний руки человека, а также методы анализа нелинейной динамики (вейвлетный, мультифрактальный, рекуррентный и бифуркационный), позволяющие оценивать динамические изменения в структуре исследуемых ритмов.

**Вторая глава «Механизмы изменения динамической сложности паттернов ЭЭГ при нарушениях функционального состояния центральной нервной системы»** состоит из 5 разделов. В разделе «Обзор литературы» автор дает полное представление о современном состоянии изучаемой проблемы и убедительно обосновывает необходимость анализа вейвлетных и фрактальных свойств паттернов ЭЭГ для определения структурных перестроек в этих паттернах при изменении функционального состояния мозга. В четырех последующих разделах представлены полученные результаты. В первом разделе из них, посвященном выяснению механизмов изменения динамической сложности паттернов ЭЭГ при парциальной эпилепсии мозга, автор доказывает, что степень мультифрактальности паттерна может быть использована для автоматического различения периодов до, во время и после эпилептического разряда. Во втором разделе приводятся доказательства того, что устранение боли в процессе психорелаксации у лиц с тревожно-фобическими расстройствами коррелирует с переходом к значениям мультифрактальных параметров, полученным для паттернов ЭЭГ здорового человека. В третьем и четвертом разделах, на основании анализа реактивных паттернов ЭЭГ у лиц с сосудистой патологией разной степени выраженности и лиц с нарушением сердечного ритма, связанного с фибрилляцией предсердий, приводятся доказательства того, что диапазоны и показатели реакции усвоения зависят от времени нарушения сердечного ритма и степени выраженности сосудистой патологии.

**Третья глава «Механизмы изменения динамической сложности произвольных колебаний руки человека при двигательных нарушениях»** состоит из 2 разделов. В разделе «Обзор литературы» обосновывается необходимость применения методов нелинейной динамики для исследования произвольных колебаний руки пациента с болезнью Паркинсона и пациента с синдромом эссенциального тремора. Во втором разделе третьей главы доказываем, что вейвлетный, мультифрактальный и

рекуррентный анализы весьма эффективны для оценки моторной дисфункции человека при двигательных нарушениях. Динамическая сложность паттернов тремора уменьшается с увеличением степени двигательных нарушений, и это может быть использовано для улучшения дифференциальной диагностики в сложных клинических случаях.

**Четвертая глава «Механизмы возникновения антиноцицептивного ответа сенсорного нейрона»** посвящена исследованию динамической сложности паттернов импульсной активности сенсорных нейронов при возникновении ответа на проноцицептивное воздействие. Эта глава содержит раздел «Обзор литературы» и второй раздел, в котором автор определяет возможный механизм коррекции боли, и доказывает, что эктопическая пачечная активность, возникающая в ноцицептивных нейронах в ответ на проноцицептивное воздействие, может подавляться исключительно модификацией активационной воротной системы медленных натриевых каналов после действия на мембрану анальгезирующего вещества, конкретно, коеновой кислоты.

**В разделе «Заключение»** автором оцениваются наиболее значимые результаты работы и на основе их обсуждения формулируются выводы.

Общие выводы отражают основные результаты исследований, проведенных автором, и свидетельствуют о выполнении задач, поставленных во введении. Список цитируемой литературы составлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТа.

**Достоинства и недостатки по содержанию и оформлению диссертации.**

Диссертационная работа изложена на 226 страницах и содержит 17 таблиц и 101 рисунок. Список литературы включает 350 источников, в том числе 70 отечественных и 280 иностранных. Работа состоит из введения, методической главы и трех глав собственных исследований с описанием результатов, их обсуждения и заключения, а также общего заключения, выводов и списка литературы. Работа оформлена аккуратно, эстетично, с

применением компьютерной графики. Оформление работы соответствует требованиям ВАК.

Однако наряду с достоинствами в работе имеются **замечания и вопросы**:

1. В заключении Главы 2 на стр. 116 автор пишет: «Вейвлетный и рекуррентный методы имеют большие перспективы для анализа физиологических сигналов. Так, например, в работе [Rangaprakash and Pradhan, 2014] показано, что кросс-рекуррентный анализ сигналов ЭЭГ от различных электродных отведений позволяет обнаруживать различия в преиктальном и иктальном состояниях у больных эпилепсией генерализованной формы, а также определять эпилептические локусы парциальной эпилепсии по значениям коэффициента корреляции между вероятностями рекуррентностей для ЭЭГ в разных отведениях». Использовался ли автором диссертации метод кросс-рекуррентного анализа ЭЭГ у пациентов с эпилептическими повреждениями? Каковы результаты?

2. Необходимо уточнить, в какой момент проводилось ЭЭГ исследование у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий: в момент аритмии, после ее купирования, или межприступный период? Если после купирования, то в какие сроки? Это может иметь принципиальное значение для оценки значимости функциональных показателей у пациентов.

3. Практически во всех разделах диссертации встречается неудачное выражение «...определять степень нейрональной возбудимости пациентов...». Здесь произошло смешение двух различных нейрофизиологических понятий: локального показателя уровня возбудимости элементов нервной ткани – нейронов, рецепторов, мембран, ткани и, используемого в психофизиологии и психиатрии понятия, – уровень психоэмоциональной возбудимости пациента (часто подменяемым понятием невротизация).

4. Хотелось бы услышать, как автор диссертации может прокомментировать понимание «физиологических механизмов», исходя из

следующего собственного постулата: «установлено, что механизмы, лежащие в основе изменений динамической сложности реактивных паттернов ЭЭГ, состоят в структурных перестройках, ведущих к изменению динамики нарастания энергии паттерна в ответ на фотостимул, что проявляется в изменении количественных показателей реакции усвоения заданной частоты, а также к возникновению одновременных рекуррентностей в паттерне ЭЭГ и световом сигнале»?

Заданные вопросы и замечания не снижают высокой оценки рассматриваемой диссертации, касаются частных аспектов и продиктованы лишь сложностью проблемы и новизной примененных методов.

### **Заключение**

Диссертация Дик Ольги Евгеньевны «Механизмы изменения динамической сложности паттернов физиологических сигналов», представленная к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 - «Физиология» (биологические науки), выполненная под руководством академика РАН, доктора биологических наук Александра Даниловича Ноздрачева и профессора, доктора биологических наук Бориса Владимировича Крылова, является научно-квалификационной работой, в которой представлено решение важной и актуальной для нейрофизиологии проблемы, связанной с выявлением биофизических механизмов, лежащих в основе модуляции динамической сложности паттернов физиологических ритмов при возникновении патологического состояния.

Диссертационная работа Дик Ольги Евгеньевны по актуальности, научной новизне, практической значимости решенной проблемы, уровню апробации и опубликованию основных положений в печати, соответствует основным квалификационным критериям (пункт 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор

заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 - «Физиология» (биологические науки).

Отзыв обсужден на заседании Физиологического отдела им. И.П. Павлова Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт экспериментальной медицины (протокол № 6 от 1.10.2018 г.).

Заведующий Физиологическим отделом им. И.П. Павлова  
и Лабораторией нейробиологии интегративных функций мозга  
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»  
Почетный доктор Института экспериментальной медицины,  
доктор медицинских наук, профессор Клименко Виктор Матвеевич

Подпись В.М. Клименко заверяю

*Начальник отдела У*  
*Павлова И.П.*

Адрес:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Институт экспериментальной медицины»

197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12.

Тел: +7 (812) 2346868

Электронная почта: [iem@iemrams.ru](mailto:iem@iemrams.ru)

Web-сайт: <https://iemspb.ru>