

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения науки Институт  
мозга человека им. Н.П. Бехтеревой  
Российской академии наук

Дидур М.Д.

19 апреля 2021 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Прошиной Екатерины Александровны  
«Ассоциация полиморфизма гена транспортера серотонина с топологической  
организацией осцилляторных сетей мозга», представленную на соискание  
учёной степени кандидата биологических наук  
по специальности 19.00.02 – Психофизиология.

#### Актуальность диссертационной работы

Диссертационная работа Прошиной Екатерины Александровны посвящена изучению связи между полиморфизмом гена транспортера серотонина и конфигурациями осцилляторных сетей мозга, выявляемых методами теории графов. Актуальность данной темы обусловлена, тем, что несмотря на то, что многими исследователями подтверждена связь S-аллеля гена транспортера серотонина (5-HTTLPR, serotonin-transporter-linked polymorphic region) с развитием аффективных расстройств, закономерности системной активности мозга, лежащие в основе данного феномена мало изучены. В частности, одним из перспективных направлений изучения этого вопроса связан с поиском эндофенотипических особенностей и предикторов нейросетевой ЭЭГ активности, ассоциирующихся с полиморфизмом 5-HTTLPR. Учитывая имеющиеся данные о том, что носители S-аллеля имеют

трудности с регуляцией эмоций, была поставлена задача по выявлению предполагаемой связи между топологическими свойствами функциональной связности и соответствующим полиморфизмом. Выяснение вопроса о характере связи между наличием S-аллеля и предрасположенностью к развитию ряда психопатологий, как и с определенными преимуществами в решении ряда когнитивных задач, могут быть полезны для использования как в области оптимизации когнитивных способностей, так и диагностики психических расстройств.

**Целью** диссертационного исследования было выявить связанные с полиморфизмом гена транспортера серотонина различия в свойствах функциональных осцилляторных сетей мозга и корреляцию этих различий с эмоциональным состоянием во время записи ЭЭГ у здоровых испытуемых.

### **Научная новизна работы**

Научная новизна результатов и основных выводов диссертационной работы Прошиной Е.А. обусловлена тем, что впервые было показано, что у здоровых испытуемых - носителей S-аллеля гена транспортера серотонина, по сравнению с L-гомозиготами, в большинстве частотных диапазонов ЭЭГ обнаруживается меньшая плотность источников тока и ослабленная функциональная связность между анализируемыми структурами мозга, связанными с обеспечением процессов регуляции эмоций. Автором впервые показано, что носители S-аллеля, по сравнению с L-гомозиготами, имеют более низкий индекс «малого мира» (свидетельствующий об эффективности передачи информации) в низкочастотных диапазонах дельта и тета, но более высокий в высокочастотных диапазонах альфа 2 и бета 1, бета 2, бета 3. Впервые обнаружено, что на ЭЭГ у носителей S-аллеля функциональная связность при переключении от состояния закрытых глаз к состоянию открытых глаз изменяется в меньшей степени, чем у L-гомозигот. В работе у носителей LL-генотипа впервые выявлена корреляция таких метрик теории

графов, как коэффициент кластеризации и «индекс малого мира», с высоким уровнем негативных эмоций во время записи ЭЭГ.

### **Теоретическая и научно-практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы обусловлена тем, что полученные данные об ассоциации полиморфизма гена транспортера серотонина и различий в функциональной организации осцилляторных сетей объясняют связь S-аллеля с известной по литературным данным предрасположенностью к развитию ряда психопатологий в результате дистресса. Показано, что данный тип полиморфизма может быть связан с относительно слабым контролем эмоций. Обнаруженные различия в топологической организации осцилляторных сетей мозга у носителей LL и SL/SS генотипов открывают перспективу практического применения этих результатов в медицине в качестве ЭЭГ-эндофенотипов психических заболеваний.

### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 154 страницах текста, включает 10 рисунков, 3 таблицы и 2 графика, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования и условий постановки экспериментов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, списка литературы, включающего 506 работ (в том числе 41 отечественная) и приложений.

Обзор литературы отражает основные направления исследований в этой области. В тексте иногда встречаются опечатки и пропущенные слова. Например, на стр. 43 пропущено слово «ритм»: «В целом, бета, похоже, имеет отношение к процессам, относящимся к исполнительному контролю и, предположительно, поддерживает префронтальный контроль над восходящими процессами автоматической обработки». Кроме того, нужно сказать, что не сам по себе бета ритм «поддерживает» процессы контроля, а является отражением мозговых процессов их обеспечения. Не всегда можно согласиться и с некоторыми утверждениями автора. Например, на стр. 53, говорится о субъективном выборе областей интереса, что не соответствует

довольно часто используемой в аналогичных исследованиях процедуре выбора анализируемых областей по данным предыдущих исследований или по данным метаанализов.

Также, можно отметить, что термин «топология сетей» не очень удачный термин, так как данный термин широко применяется в математической топологии и не всегда напрямую соответствует результатам применения теории графов.

В главе 2 приводится подробное описание материалов и методов, которое дает полное представление об использованных в работе подходах. Следует отметить хороший методический уровень работы. Вместе с тем, есть несколько замечаний и вопросов:

1. В тексте не хватает обоснования необходимости попеременной записи длительностью 1 мин. Почему использовались две сессии длительностью по 5 минут?

2. Отсутствует объяснение использованного параметра Альфа Кронбаха (впервые упоминается на стр. 63).

3. В работе использовался анализ диапазонов ЭЭГ в пределах от 1.5 до 30 Гц. Почему, тогда, фильтр низких частот составлял 40 Гц?

4. На стр. 66 говорится об использовании методов непараметрического картирования (statistical non-parametrical mapping), но не указано какие именно контрасты анализировались.

В главе 3 приводится подробное описание результатов исследования, которые полно отражают основные экспериментальные находки проведенных исследований. Вместе с тем, обращает на себя внимание ряд терминологических замечаний: 1) термин «надмаргинальная» извилина представляется не совсем удачным (корректнее, на мой взгляд, использовать либо «супрамаргинальная» либо «надкраевая»), 2) непривычным выглядит использование термина «полоса» относительно ритма ЭЭГ.

## **Вопросы к дискуссии**

1. Работа выполнена с использованием довольно сложного анализа ЭЭГ-данных с применением методов теории графов и является примером корректного использования весьма сложных методик обработки данных. В связи с этим возникает вопрос скорее теоретического характера. Как, по мнению автора, соотносятся изучаемые в работе показатели плотности нейронных токов и характеристики активности серотонинергической системы мозга? И, в связи с этим, какое значение для физиологии мозга имеют полученные результаты с учетом выявленной локализации наблюдаемых изменений активности мозга.

2. В работе представлены результаты оценки статистической зависимости между данными психометрических опросников и ЭЭГ активности в зависимости от полиморфизма гена транспортера серотонина. Установлена ли в работе межгрупповые различия в психометрических данных отражающие влияние исследуемого полиморфизма на личностные характеристики эмоционального реагирования и контроля?

3. С чем, по мнению автора, связан тот факт, что эффекты изменения конфигурации взаимодействий по параметру малого-большого мира, затронули тета диапазон, которые фактически не проявлял значимой чувствительности к факторам исследований при других видах анализа? Означает ли это отражение роли гиппокампа в обеспечении исследуемых закономерностей и, если да, то как именно функция гиппокампа может быть связана с регуляцией эмоций?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Екатерины Александровны Прошиной «Ассоциация полиморфизма гена транспортера серотонина с топологической организацией осцилляторных сетей мозга» представляет собой самостоятельную, законченную научно-квалификационную работу, результаты которой будут способствовать решению важных теоретических и прикладных задач психофизиологии. Работа выполнена на хорошем



методическом и научном уровне. Выводы и положения логичны и соответствуют полученным результатам. По актуальности, научной новизне, практической значимости и представленным результатам диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 19.00.02. – Психофизиология.

Отзыв на диссертацию Е.А. Прошиной обсужден и одобрен на заседании лаборатории нейровизуализации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук (протокол № 3 от «16» апреля 2021 г.).

Киреев Максим Владимирович  
Доктор биологических наук, старший научный сотрудник  
kireev@ihb.spb.ru

Федеральное государственное бюджетное  
учреждение науки Институт мозга человека  
им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук (ИМЧ РАН)  
197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова 9  
+7 (812) 670-99-89, <http://ihb.spb.ru/>  
19.04.2021

Подпись руки  
уполномоченно  
Иванов А.О.  
Ученый П.В.