

ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу О.Е.Дик

«Механизмы изменения динамической сложности паттернов физиологических сигналов», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01-физиология

Актуальность проблемы. Диссертационное исследование Ольги Евгеньевны Дик посвящено активно разрабатываемой теме – исследованию динамической сложности паттернов физиологических ритмов здорового человека и механизмов их изменения при различных патологических состояниях. В настоящее время в мировой практике наблюдается рост исследований физиологических процессов с помощью сложных математических методов, обеспечиваемых современными компьютерными технологиями. Исследование изменений структуры паттернов физиологических ритмов сегодня невозможно представить без применения методов нелинейной динамики. Понимание механизмов, лежащих в основе изменений паттернов физиологических ритмов при возникновении патологического состояния, имеет фундаментальное значение для физиологии, так как способствует развитию представлений об общих принципах вариабельности физиологических ритмов, связанных с состоянием здоровья и сложностью процессов управления функциональными нервными связями. Выяснение этих механизмов связано с возможностью коррекции патологического состояния, вызвавшего изменения в структуре паттернов. В свете этого, тема диссертационной работы О.Е.Дик, посвященная анализу физиологических сигналов на основе современных математических методов нелинейной динамики, безусловно, является **актуальной**.

Научная новизна исследования. В работе изучены изменения паттернов электрической активности мозга человека (ЭЭГ), при нарушениях функционального состояния мозга, связанных с тревожно-фобическими расстройствами, сосудистыми нарушениями и эпилепсией. Сравнительное исследование полученных с помощью методов нелинейного анализа количественных характеристик паттернов ЭЭГ для контрольной группы здоровых лиц и лиц с нарушениями функционального состояния мозга позволило впервые получить объяснение структурных перестроек, происходящих в паттернах сигналов при возникновении рассматриваемых патологических состояний, и найти характерные закономерности, отражающие степень неустойчивости нейродинамики мозга. В работе убедительно показано, что при нарушениях функционального состояния при парциальной эпилепсии в структуре паттернов ЭЭГ происходят перестройки,

отражающиеся в изменениях значений вейвлетных и мультифрактальных характеристик паттернов, что позволяет достоверно различать состояния, предшествующие эпилептическим разрядам, и состояния вне этих разрядов. Установлено, что в основе механизма изменений динамической сложности паттернов ЭЭГ при возникновении эпилептических разрядов лежит изменение структуры последовательных значений ЭЭГ, приводящее к возрастанию степени их коррелированности и повышению степени мультифрактальности паттерна в период, предшествующий эпилептическим разрядам.

Исследованы перестройки, происходящие в паттернах в процессе устранения болевого ощущения с помощью методики психорелаксации у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами. Установлено, что механизмы, лежащие в основе коррекции психогенной боли при таких нарушениях, связаны с изменением динамики последовательных значений ЭЭГ, и при успешной коррекции в процессе психорелаксации у лиц с тревожно-фобическими расстройствами происходит изменение степени мультифрактальности паттерна в сторону значений, характерных для здорового человека.

При исследовании изменений, происходящих в реактивных паттернах ЭЭГ при воздействии ритмической фотостимуляции, показано, что менее выраженные проявления сосудистой патологии головного мозга (начальные проявления в виде вегето-сосудистой дистонии), характеризуются меньшими значениями показателей реакции усвоения ритма заданной частоты. Увеличение степени выраженности сосудистой патологии (в результате гипертонической болезни и вертебрально-базилярной недостаточности) сопровождается структурными перестройками, ведущими к повышению показателей реакции усвоения.

При изучении изменений структуры реактивных паттернов ЭЭГ у лиц с нарушениями сердечного ритма, связанными с фибрилляцией предсердий, установлено, что показатели реакции усвоения зависят от времени нарушения сердечного ритма. Здесь происходит значительное усвоение частот альфа диапазона для лиц с мерцательной аритмией пароксизмальной формы и значительное усвоение частот тета-диапазона для лиц с мерцательной аритмией постоянного типа).

Исследованы изменения в паттернах произвольных колебаний руки, возникающих при выполнении двигательной задачи, при возрастании степени отклонения двигательной функции человека от нормы. Выполненный впервые мультифрактальным и рекуррентным методами анализ особенностей эссенциального и паркинсонического тремора доказал, что динамическая сложность паттернов тремора уменьшается с

увеличением степени двигательных нарушений, что проявляется в уменьшении степени мультифрактальности, возникновении долговременных корреляций и переходах к сильно упорядоченной динамике последовательных значений тремора. Таким образом, в работе убедительно показано, что определение вейвлетных, мультифрактальных и рекуррентных характеристик физиологических сигналов позволяет выявлять характерные изменения в динамической сложности паттернов при возникновении различных патологических состояний.

При исследовании механизмов изменения динамической сложности паттернов импульсной активности ноцицептивных нейронов при возникновении антиноцицептивного ответа установлено, что в основе механизма коррекции болевого воздействия может лежать механизм подавления пачечных разрядов, связанный с модификацией активационной воротной системы медленных натриевых каналов при воздействии коеновой кислоты, являющейся лекарственной субстанцией разрабатываемого синтетического неопиоидного анальгетика «Аноцептина».

Теоретическая значимость работы заключается в том, что полученные результаты имеют существенное значение для понимания механизмов изменения физиологических ритмов, связанных с состоянием здоровья. Сочетание различных методов нелинейной динамики, примененных в работе, позволило не только выявить характерные закономерности в изменении паттернов физиологических сигналов при изменении функционального состояния человека, но и определить механизмы, лежащие в основе этих изменений.

Практическая значимость диссертации заключается в возможности использования в клинической практике выявленных закономерностей в паттернах физиологических ритмов здорового человека и определении изменения этих ритмов при нарушениях функционального состояния мозга. Полученные результаты могут быть использованы для оценки эффективности психотерапевтического воздействия при болевом синдроме у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами. Результаты сравнительного анализа двух видов патологического тремора могут быть использованы для достоверного различения паркинсонического и эссенциального тремора.

Общая характеристика работы. Диссертация 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

заклучения, а также общего заключения, выводов и списка литературы. Все иллюстрации высокого качества, демонстрируют достоверность полученных результатов. Результаты статистической обработки данных убедительны. Работа написана хорошим литературным языком.

Во введении обоснована актуальность темы, четко формулируются цель и задачи исследования, аргументировано доказывается новизна исследования, его теоретическая и практическая значимость.

В главе «Методы исследования» приводится подробное рассмотрение методов, позволяющих оценивать динамические изменения в структуре исследуемых паттернов. Описываются серии тестов для анализа ЭЭГ у лиц с тревожно-фобическими расстройствами, с парциальной симптоматической эпилепсией, с сосудистой патологией мозга, с нарушениями сердечного ритма, а также серии тестов для анализа произвольных колебаний руки человека. Рассматривается метод бифуркационного анализа для исследования изменения режимов импульсной активности модели ноцицептивного нейрона.

Глава **«Механизмы изменения динамической сложности паттернов ЭЭГ при нарушениях функционального состояния центральной нервной системы»** состоит из 5 разделов. В разделе «Обзор литературы» автор анализирует данные литературы о применении методов нелинейной динамики для исследования фрактальной структуры паттернов ЭЭГ при эпилептическом повреждении мозга и обосновывает необходимость анализа вейвлетных свойств реактивных паттернов ЭЭГ и нахождения количественных показателей, определяющих возможности мозга воспроизводить внешний ритм различных частот при сосудистой патологии мозга и нарушении сердечного ритма. Анализ литературных данных убедительно обосновывает цель работы и дает полное представление о современном состоянии изучаемой проблемы.

В четырех следующих разделах представлены результаты исследований, проведенных на самом современном уровне. В первом разделе, посвященном выяснению механизмов изменения динамической сложности паттернов ЭЭГ при эпилептическом повреждении мозга, доказывається, что возрастающая в преиктальном периоде степень мультифрактальности паттерна может быть использована для автоматического различения периодов до, во время и после эпилептического разряда. Во втором разделе приводятся доказательства того, что механизмы, лежащие в основе коррекции психогенной боли при тревожно-фобических состояниях, также связаны с изменением степени мультифрактальности последовательных значений ЭЭГ. Подавление боли в

процессе психорелаксации у лиц с тревожно-фобическими расстройствами коррелирует с переходом к значениям мультифрактальных параметров, характерным для паттернов ЭЭГ здоровых людей. В третьем и четвертом разделах, на основании анализа вейвлетных свойств реактивных паттернов ЭЭГ у лиц с сосудистой патологией разной степени выраженности и лиц с нарушением сердечного ритма в форме мерцательной аритмии, дается обоснование того, что значения показателей реакции усвоения ритма и диапазоны частот усвоения связаны со степенью нарушения функционального состояния. При этом увеличение степени выраженности сосудистой патологии сопровождается структурными перестройками, ведущими к повышению показателей реакции усвоения. Диапазоны и показатели реакции усвоения зависят также от времени нарушения сердечного ритма. В конце каждого раздела автор приводит обсуждение полученных данных, где в сжатом виде дается оценка наиболее значимых результатов работы.

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 (тремора), возникающего при выполнении человеком двигательной задачи (поддержание усилия пальцами руки) с целью выявления количественных различий между патологическим и физиологическим тремором. Полученные в работе результаты, описанные во втором разделе третьей главы, представляют убедительные доказательства того, что вейвлетный, мультифрактальный и рекуррентный анализы весьма эффективны для оценки моторной дисфункции человека при двигательных нарушениях, а динамическая сложность паттернов тремора уменьшается с увеличением степени двигательных нарушений. Это проявляется в уменьшении степени мультифрактальности, возникновении долговременных корреляций и переходах к сильно упорядоченной динамике, включая появление неустойчивых периодических орбит в произвольных колебаниях руки. Эти особенности в изменениях паттернов тремора могут быть использованы для облегчения дифференциальной диагностики дрожательной формы болезни Паркинсона и эссенциального тремора 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 болевое воздействие. В разделе «Обзор литературы» описывается, что повреждение дорсальных ганглиев, приводящее к развитию болевого синдрома, инициирует высокий уровень ритмической активности с доминирующими в ней пачечными разрядами. Второй раздел

главы отвечает на вопрос о том, какие параметры медленных натриевых каналов $Na_v1.8$ ответственны за выключение этих разрядов. Для получения ответа на этот вопрос автор использует метод бифуркационного анализа модели мембраны ноцицептивного нейрона спинальных ганглиев. Это позволило выяснить возможный механизм коррекции повреждающего болевого воздействия и установить, что паточная активность, возникающая в ноцицептивных нейронах в ответ на проноцицептивное воздействие, может поддерживаться динамикой натриевых токов (быстрых и медленных) и токов через каналы утечки, а подавление этой активности может быть обеспечено исключительно модификацией активационной воротной системы медленных натриевых каналов после действия на мембрану анальгезирующего вещества, коеновой кислоты.

В разделе «Заключение» автором оцениваются наиболее значимые результаты работы и на их основе формулируются выводы. Выводы обоснованы, логически связаны с результатами исследования, конкретны и касаются фундаментальных проблем физиологии.

Обоснованность и достоверность результатов диссертации основывается на использовании известных теоретических подходов к анализу временных сигналов. Сделанные выводы не противоречат результатам, полученным другими авторами применительно к исследованию патологического тремора и эпилептоформной активности.

Результаты докладывались на многочисленных международных конференциях и полностью представлены 20 статьями в журналах из списка ВАК, в том числе в международных высокорейтинговых изданиях.

Полученные результаты достоверны, тем не менее, возникают следующие вопросы:

- 1) Почему при анализе реактивных паттернов ЭЭГ при сосудистой патологии человека применялся только один из методов нелинейной динамики, а именно, вейвлет анализ, а не совокупность методов, как в других частях работы?
- 2) Изучалось ли влияние частоты ритмов сердца при анализе реактивных паттернов ЭЭГ у лиц с сердечно-сосудистой патологией?
- 3) И последний вопрос касается общей методологии исследований физиологических механизмов с помощью сложных, в том числе и нелинейных математических подходов. Чем сложнее метод, тем дальше вычисляемый параметр от исследуемого физиологического процесса, и тем сложнее дать ему физиологическую интерпретацию. Иными словами возникает проблема валидности. Как, на взгляд диссертанта, лучше всего решить эту проблему в приложении к собственным исследованиям?

