



ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»
(ФГБНУ «ИЭМ»)

ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197376
телефон: +7 (812) 234-6868, факс: +7 (812) 234-9489, e-mail: iem@iemrams.ru

« 08 » 12 20 16


ОТВЕЧАЮ»
Врио директора ФГБНУ «Институт
экспериментальной медицины»
д.м.н., профессор Е.В. Шайдаков

08.12.2016

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» о научно-практической значимости диссертации Юрия Израилевича Полякова «Физиологические основы диагностики и стереотаксического лечения психических расстройств», представленной в диссертационный совет Д 002.020.01 при Институте физиологии им. И.П. Павлова к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.01 - физиология.

Актуальность темы исследования, обоснованность и достоверность результатов

Известно, что для правильной диагностики психического заболевания требуется подробное и углубленное обследование больного. Однако, в настоящее время углубленный анализ, обследование пациента психиатрического профиля в клинической практике касаются преимущественно особенностей психопатологической картины, оценки неврологического и соматического статуса. Принимаются во внимание данные лабораторных и инструментальных обследований,

но, к сожалению, эти сведения, реальной диагностической ценности в большинстве случаев в психиатрии не имеют. Более того, они не патогномоничны многим видам расстройств и не дают возможности выявить внутреннюю связь и закономерности развития болезненных проявлений. В диссертации представлены результаты многолетней работы по изучению электрофизиологических основ диагностики различных психических расстройств, таких как шизофрения, депрессивные расстройства, обсессивно-компульсивные расстройства, наркомании. Кроме того, продемонстрированы электрофизиологические изменения в мозге пациентов с опийной наркоманией после использования стереотаксического метода в лечении этого заболевания. Для каждого рассматриваемого психического расстройства установлен характерный для него нейрофизиологический профиль, составленный с помощью метода вызванных с событиями (когнитивных) потенциалов в тесте Go-No-Go. Исследование проведено на репрезентативных выборках. Полностью соблюдены этические нормы проведения подобного рода исследований на людях.

Автора, представленной работы, интересуют ответы на фундаментальные вопросы происхождения психических расстройств, их объективной оценки, или иными словами патофизиологические основы психических расстройств. Естественно, без ответов на эти вопросы дальнейший прогресс в области нейрофизиологии становится невозможным. Кроме того, наличие объективных нейрофизиологических критериев в будущем может позволить верифицировать динамику болезненного процесса, оценивать эффективность проводимой терапии. Этим в полной мере определяется актуальность заявленной темы.

Таким образом, целью диссертационного исследования явилось определение электрофизиологической базы некоторых видов психопатологии, обнаружение и описание нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе стереотаксического подхода к лечению малокурабельных психических расстройств. В рамках этой целевой установки автором были выделены 4 основные задачи. Очевидно, заслуживает внимания методология работы, включающая клинико-психопатологический метод, психометрические шкалы, и также современные инструментальные возможности нейрофизиологии (зрительный тест на селективное внимание двух типов, метод «слепого разделения источников», локализация

источников с помощью электромагнитной томографии низкого разрешения – sLORETA), а также современные виды стереотаксических вмешательств.

Исследование выполнено на большом клиническом материале, было исследовано и проведено лечение 434 пациентов. На основании поставленной цели исследования адекватно сформулированы задачи и предмет исследования. Объектом исследования были пациенты с диагнозом шизофрения (F 20), пациенты с депрессивным расстройством в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (F33), биполярного аффективного расстройства (F31), нарушений приспособительных реакций (F43.2), пациенты, страдающие обсессивно-компульсивным расстройством (F42), опийной наркоманией (F 11) и здоровые испытуемые.

Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается репрезентативной численностью групп, использованием для обработки современных вариантов математического аппарата и адекватных статических методов анализа. Анализ материалов исследования во всех группах пациентов проведен с учетом задач исследования. Итог выполненного исследования позволил сформулировать 4 положения, выносимых на защиту. Несмотря на однозначность формулировок положений в тексте диссертации, можно сделать некоторые уточнения в третьем и четвертом положениях. В третьем положении, выносимом на защиту, речь идет о эффективности стереотаксического метода в лечении синдрома Жилиа де ля Туретта. Однако исследование на пациентах с синдромом Жилиа де ля Туретта не проводилось. Четвертое положение, выносимое на защиту, по нашему мнению, также нуждается в корректировке, так как постулируется очевидный факт поставки диагноза на основе различных диагностических методик. Вместе с тем, метод оценки когнитивных вызванных потенциалов должен занимать достойное место в клинической практике. Необходимо отметить, что положения, выносимые на защиту, имеют различные формулировки в автореферате и тексте диссертации автора.

Научная новизна исследования

Стоит отметить, что безусловную оригинальность исследованию придает использование сложных современных методов математического анализа, которые только в последние года начали применяться в медицине, в частности, нейрофизиологии. Метод подразумевает «слепое» разделение независимых друг от

друга электрофизиологических источников, что позволило автору выявлять отдельные (независимые) генераторы сигналов и локализовать их в пространстве мозга.

Принципиально важно, что автор впервые выделил характерные групповые нейрофизиологические паттерны для разных психических расстройств, что позволило говорить о разных групповых нейрофизиологических профилях разных психопатологических состояний.

В диссертационном исследовании Ю.И. Полякова впервые на большом клиническом материале показаны результаты применения стереотаксического метода с целью лечения наиболее тяжелых состояний, малокурабельных при использовании традиционных методов. Автор работы демонстрирует высокую эффективность применения стереотаксического метода в лечении психических расстройств обсессивно-компульсивного спектра в сравнении с любыми традиционными методами терапии. Впервые показано селективное уменьшение независимой компоненты ПСС, генерируемой по данным sLORETA в передней цингулярной извилине, в результате стереотаксической операции - билатеральной цингулотомии, что свидетельствует о корректности использования метода независимых компонент для анализа групповых ПСС при оценке эффективности стереотаксического метода.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы обусловлена, в первую очередь, расширением современных представлений о мозговых психофизиологических механизмах в норме и при психических расстройствах.

Практическая ценность работы обусловлена возможностью объективизации диагностики психических расстройств, а также, возможно, объективизации дифференциальной диагностики отдельных психопатологических синдромов с помощью современного и неинвазивного электрофизиологического метода. Особое значение имеет и то, что проанализированные результаты позволяют углубить нейрофизиологические представления о лечении стереотаксическим методом малокурабельные душевные заболевания, преодолеть терапевтическую резистентность в таких случаях, как обсессивно-компульсивное расстройство, тяжелая психическая зависимость при наркомании, позволяют подтвердить оправданность и безопасность использования стереотаксического вмешательства.

Результаты исследования могут быть использованы в клинической работе врачей-психиатров и врачей других профилей для более точной диагностики психопатологических синдромов, а также в качестве вспомогательного метода верификации в случае клинически неоднозначной картины расстройства.

Структура диссертации.

Диссертация Ю.И. Полякова представляет объемный труд, изложенный на 280 страницах и состоит из 4 основных глав, введения, заключения, выводов, списка сокращений, списка использованной литературы, 5 приложений. Список цитированной литературы включает 478 источников (отечественных - 94, зарубежных - 384).

Во введении весьма подробно дается обоснование высокой актуальности выбранной темы, логично и четко сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, отмечены главные теоретические и практические результаты работы, дана оценка их оригинальности и новизны, показан личный вклад автора.

В литературном обзоре представлены обширные данные по классификации изучаемых психических заболеваний их клинической картине, отражены патоморфологические и биохимические и нейрофизиологические изменения, сопровождающие эти заболевания. Подробно рассмотрены аспекты участия лимбической системы головного мозга человека в патогенезе изучаемых психических расстройств. Отдельно рассматриваются возможности использования функционального стереотаксиса как метода лечения инкурабельных психических заболеваний. Литературный обзор написан понятным языком, информация разделов изложена последовательно и логично. Вместе с этим в обзоре литературы приведенное количество современных работ других авторов маловато, в частности, недостаточно подробно отражены современные молекулярные и генетические основы развития психических расстройств. Нет дифференциального анализа нейрофизиологических и биохимических основ патогенетических механизмов различных форм изучаемых психических расстройств.

Отдельного внимания заслуживает продуманная методология исследования. Автор использует свои клинические знания, опыт практикующего врача наряду с

последними разработками в области нейрофизиологии, нейрохирургии и математического анализа, что и создало возможность проведения глубокого и масштабного исследования. В этой же главе детально описываются исследуемые группы, с учетом всех клинических особенностей. Дается подробное обоснование используемого диагностического и терапевтического подходов. Несмотря на это, все же остается вопрос о возможности гетерогенности групп. Например, в одну группу пациентов с депрессивными расстройствами попали пациенты «с депрессивной симптоматикой в рамках депрессивного эпизода при биполярном аффективном расстройстве (F31.3), в рамках депрессивного эпизода при рекуррентном депрессивном расстройстве (F 33.0, F33.1, F33.2), а также пациенты с превалированием депрессивной симптоматики в рамках расстройства приспособительных реакций (F 43.2)».

Полученные результаты диссертационного исследования описаны в одноименной главе, представлены в виде рисунков и таблиц. Проанализированы групповые поведенческие показатели во время выполнения двустимульного теста GoNoGo, как и регистрируемые электроэнцефалографические данные (потенциалы, связанные с событиями и их независимые компоненты). К очевидным достоинствам работы следует отнести использование нового для нейрофизиологии метода «слепого» разделения источников сигналов. Именно этот современный метод позволил автору выявить локализацию нейрофизиологических изменений при психопатологических процессах. Далее представлено описание методов исследования и статистического анализа полученных данных. В работе использовались два критерия оценки достоверности межгрупповых отличий- U- критерий Манна-Уитни и критерий Уилкоксона. Представляется, что применение однофакторного анализа с последующим post-hoc анализом было бы более подходящим в данном случае. Кроме того, складывается впечатление, что использование факторного анализа для электрофизиологических и, может быть, психологических данных для математического доказательства наличия отличий в факторных структурах данных, по каждой из изучаемых групп психических расстройств. было бы более целесообразно.

В главе обсуждения приводится анализ полученных результатов, проводятся параллели между клиническими и нейрофизиологическими показателями выбранных

нозологических форм. Выявлены взаимосвязи между определенными независимыми компонентами, генерируемыми в установленных областях головного мозга и различными типами психопатологических состояний. А именно, получены результаты, в которых определены нейрофизиологические профили в изучаемых группах пациентов. Так для группы пациентов, страдающих шизофренией в тестах на когнитивный контроль (GoNoGo) характерно достоверное уменьшение амплитуды волн вызванных потенциалов и полуволн независимых компонент вызванных потенциалов, связанных с процессами сенсорного рассогласования, вовлечения в действие, торможения действия и мониторинга действия, генерируемых в правой затылочно-височной, цингулярной, теменной и премоторной зонах коры головного мозга.

У пациентов с депрессивным расстройством характерно уменьшение волн вызванных потенциалов и полуволн независимых компонент вызванных потенциалов, связанных с процессами сенсорного рассогласования, вовлечения в действие, торможения действия, генерируемых в левой затылочно-височной, теменной и премоторной зонах коры головного мозга, а также увеличением амплитуды полуволны независимой компоненты вызванных потенциалов, связанной с мониторингом действия и генерируемой в передней цингулярной коре.

Для пациентов, страдающих обсессивно-компульсивным расстройством, установлено увеличение амплитуды волны вызванного потенциала и полуволны независимой компоненты этого потенциала, связанного с мониторингом действия и генерируемого в передней цингулярной коре, и является основанием для формирования тревоги - ведущего психопатологического феномена в рамках ОКР.

Нейрофизиологическим маркером группы пациентов с опийной наркоманией считается уменьшение амплитуды волн вызванных потенциалов и полуволн независимых компонент, связанных с подавлением действия и реакцией на новизну.

Представленное диссертационное исследование может быть рекомендовано к защите. Выводы работы полностью отражают полученные результаты, соответствуют цели и задачам исследования. Текст автореферата полностью соответствует содержанию диссертации. Все основное содержание диссертации подробно отражено в 75 опубликованных печатных работах, в их числе 1 патент на изобретение, 21 работа

в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ в качестве изданий для представления результатов диссертационных исследований.

Представленная диссертация полностью отвечает поставленным целям и задачам, написана хорошим литературным языком, тем не менее, работа не свободна от замечаний. В тексте диссертации встречаются отдельные досадные стилистические неточности, опечатки; некоторые рисунки, демонстрирующие результаты сравнения нескольких групп одновременно, представляются сложными для визуального восприятия и анализа. Кроме того, по ходу рецензирования диссертации возникли следующие вопросы, на которые хотелось бы услышать ответы:

1. На Ваш взгляд, какова диагностическая глубина, и каковы ограничения предложенного нейрофизиологического метода в диагностике психических расстройств? Во всех ли случаях психических заболеваний он может быть успешно использован в дальнейшем?
2. Чем обусловлено применение цингулотомии при обсессивно-компульсивном расстройстве и наркомании, хотя нозологически это очевидно разные заболевания?
3. Можно ли считать нейрохирургический стереотаксический метод подходящим для использования в широкой клинической практике в настоящее время?
4. Какие нейропсихологические исследования Вы предполагаете продолжить, считая их перспективными?

Высказанные отдельные замечания и заданные вопросы не носят принципиального характера для оценки рассматриваемой работы и не снижают высокой научно-практической значимости диссертационного исследования.

Заключение. Учитывая совокупность представленных в работе материалов, диссертация Полякова Ю.И. представляет собой многостороннее, фундаментальное исследование, которое вносит значительный вклад в понимание физиологических механизмов психических расстройств, открывает новые возможности усовершенствования диагностики и терапии ряда психических заболеваний. Диссертация Юрия Израилевича Полякова на тему «Физиологические основы диагностики и стереотаксического лечения психических расстройств», является

законченной научно-квалификационной работой, в которой сформулированы и обоснованы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение, имеющее фундаментальное значение для нейрофизиологии и практической медицины. Полученные автором результаты достоверны, заключение и выводы обоснованы. Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Диссертация Юрия Израилевича Полякова на тему «Физиологические основы диагностики и стереотаксического лечения психических расстройств» соответствует требованиям "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Поляков Юрий Израилевич заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.01-физиология.

Отзыв на диссертацию и автореферат составлен заведующим Физиологическим Отделом имени И.П. Павлова и Лабораторией нейробиологии интегративных функций мозга доктором медицинских наук, профессором В.М. Клименко.

Клименко Виктор Матвеевич

заведующий Физиологическим отделом им. И.П. Павлова,
и Лабораторией нейробиологии интегративных функций мозга

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

доктор медицинских наук, профессор

«6» декабря 2016 г.



В.М. Клименко

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное название: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины». Сокращенное название ФГБНУ «ИЭМ».

Почтовый адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12

Тел.8(812)2346868; Факс.8(812)234948; E-mail: iem@iemrams.ru

<http://iemspb.ru/>