

О Т З Ы В ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на работу Полякова Юрия Израилевича «Физиологические основы диагностики и стереотаксического лечения психических расстройств», выполненную в лаборатории нейробиологии программирования действий Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, представленную на защиту для соискания ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.01 - "Физиология".

Актуальность исследований.

Исследования в области физиологии и патологии мозга, с их проекцией на проблемы практической психиатрии, относятся к наиболее актуальным разделам физиологической науки, так как именно здесь существует множество не прояснённых вопросов, значимых для понимания деятельности мозга человека в целом. Проблема поиска физиологических коррелятов дисфункции высших проявлений деятельности мозга – наиболее сложная задача исследований в этой области психофизиологии. Диагностически точных критериев таких тяжёлых заболеваний мозга как шизофрения, депрессивные расстройства, маркеров, которые бы опирались на данные лабораторных исследований или психологических тестов - до сих пор не найдено. Взяв на себя этот труд, исследователь вступает на сложный путь, требующий разносторонних знаний и упорства в работе. Особую, социальную актуальность данной работе придает наличие группы испытуемых – пациентов с наркотической опиатной зависимостью. В

работе затронут ряд важнейших физиологических, психофизиологических и клинических проблем экспериментальной нейрофизиологии, психофизиологии и практической психиатрии.

Сложность выполнения исследования не только в соединении подходов клинической психиатрии и поиска возможных физиологических коррелят психических отклонений, но и в соприкосновении с таким дискуссионным вопросом как нейрохирургия психических расстройств. Именно такой комплексный подход придаёт работе Ю.И. Полякова особую научную и практическую актуальность и значимость.

Обоснованность основных научных положений и выводов

Цель работы обозначена автором достаточно чётко: исследовать электрофизиологические основы диагностики мозговых нарушений при психических расстройствах, а также нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе стереотаксического подхода в лечении малокурабельных психических расстройств.

Для достижения этой цели Ю.И. Поляковым были поставлены следующие основные задачи исследований, проведенных как на здоровых испытуемых, так и в группах пациентов с психическими расстройствами:

1. Исследовать потенциалы, связанные с событиями, и их независимые компоненты в тесте GoNoGo в разных психопатологических состояниях (шизофрения, депрессивные расстройства, обсессивно-компульсивные расстройства, наркомании) при сравнении с соответствующими компонентами в группе здоровых испытуемых и между собой.

2. Сопоставить паттерны отклонений от нормативных данных в компонентах потенциалов, связанных с событием с профилями когнитивных расстройств при изучаемых психических заболеваниях

3. Проанализировать эффективность стереотаксического метода в лечении малокурабельных психических расстройств и ее нейрофизиологические механизмы.

4. Определить роль современных нейрофизиологических подходов в комплексной диагностике мозговых нарушений при психических расстройствах и их лечении.

Достоверность и обоснованность результатов исследования.

Достоверность результатов исследования подтверждается репрезентативной численностью групп, использованием для обработки современных статических методов анализа. Сам анализ результатов исследования во всех группах пациентов проведен с учетом задач работы.

Научная новизна работы связана с получением новых данных о нейрофизиологических коррелятах, отражающих определённые виды психических нарушений.

В работе впервые детально проанализированы потенциалы, связанные с событиями, при ряде эндогенных психопатологических заболеваний, а именно при шизофрении, депрессивном расстройстве, при обсессивно-компульсивном синдроме, при опийной наркомании (до и после стереотаксического вмешательства). Показаны достоверные различия электрофизиологических показателей при указанных расстройствах как в сравнении с группой здоровых испытуемых, так и между группами пациентов. Впервые для анализа

нейрофизиологических основ психических расстройств применен метод «слепого» разделения источников, с помощью которого выделены независимые компоненты потенциалов, связанных с событиями, проведен сравнительный анализ нейрофизиологических коррелят изучаемых психических расстройств, показаны статистически значимые отличия. Впервые для каждого из проанализированных состояний выделен паттерн нейрофизиологических отличий, показана диагностическая значимость метода в комплексной оценке статуса пациента.

Впервые на большом разнообразном клиническом материале показаны результаты использования стереотаксического метода с целью лечения наиболее тяжелых, малокурабельных традиционными методами состояний. Продемонстрирована высокая эффективность использования стереотаксического метода в лечении психических расстройств, сопровождающих опииную наркотическую зависимость. Впервые продемонстрировано селективное уменьшение независимой компоненты потенциалов, связанных с событием, 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 потенциалов, связанных с событием при оценке эффективности стереотаксического метода.

Значимость для науки и практики

Теоретическое значение диссертационной работы Ю.И. Полякова следует оценить как высокое, поскольку она изначально является фундаментальной по направленности, нацеленной на разработку и выявление нейрофизиологических маркёров психопатологии.

Практическая значимость обусловлена возможностью объективизации диагностики психических расстройств, а также дифференциальной диагностики отдельных психопатологических синдромов с помощью метода слепого разделения источников сигнала. Кроме того, проанализированные результаты позволяют углубить нейрофизиологические представления о лечении стереотаксическим методом практически неизлечимых заболеваний, преодолеть терапевтическую резистентность в случае таких заболеваний как обсессивно-компульсивные расстройства. Результаты исследования могут быть использованы в клинической работе врачей-психиатров, а также в качестве метода верификации в случае клинически неоднозначной картины расстройства. Кроме того, полученные данные позволяют получить более глубокие представления о механизмах работы мозга в процессе решения когнитивной задачи в норме и при психопатологии.

Полученные данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое значение для физиологии и общемедицинской практики.

Структура и оформление работы

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, главы с обзором литературных данных, главы с описанием материалов и методов исследования. Далее следует глава с результатами собственных исследований, имеющей 4 подраздела; глава с обсуждением полученных результатов, заключения и выводов. К тексту диссертации прилагается список сокращений, список литературы и 5 приложений. Работа изложена на 280 страницах машинописного текста, иллюстрирована 56 рисунками и 4 таблицами. Список

использованной литературы содержит 478 наименования, в том числе 94 отечественных и 384 иностранных.

Обзор данных, имеющихся по теме исследований, сконцентрирован на двух аспектах проблемы. Первый связан с описанием клинических, морфологических и биохимических особенностей психических расстройств представленных в исследовании. Второй даёт обзор методов стереотаксического лечебного воздействия, о фактах его развития и современным возможностям.

В главе с методами исследования даётся характеристика групп обследованных испытуемых. Исследования выполнены на 4 группах испытуемых (пятая группа - контрольная). Первая группа (74 человека) – больные шизофренией, вторая – (54 испытуемых) с депрессивными расстройствами, третья – (61 человек) с обсессивно-компульсивным расстройством и четвертая – с опиатной наркотической зависимостью.

Описание использованных методик исследования даёт достаточные представления об их сущности. Главными методическим элементом работы являются психометрический метод и клинико-психологическое обследование испытуемых с психопатологией, зрительный двустимульный тест Go/NoGo, регистрация биоэлектрической активности мозга с выделением и анализом вызванных потенциалов. Описаны методы и принципы стереотаксического нейрохирургического воздействия на мозг.

Статистика

Полученный фактологический материал подвергнут адекватной статистической обработке. Электрофизиологические данные потребовали особого анализа. Электроэнцефалографические записи, для получения более точного изображения топографии компонент

вызванных потенциалов, перед обработкой переводились в средний взвешенный монтаж в сочетании с использованием метода электромагнитной томографии низкого разрешения (sLORETA). Статистический анализ усредненных вызванных потенциалов проводился автоматически с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Удачным следует считать размещение результатов статистического анализа в виде отдельных приложений (Приложения 2- 5) в конце текста диссертации.

Результаты исследований описаны четко и подробно, прослеживается логика их изложения. Текст диссертации, касающийся результатов исследований, проиллюстрирован рисунками и таблицами, что обосновано самим характером исследований и большим числом цифровых данных, требующих наглядности и сравнения.

Автором убедительно показано, что для группы, страдающих шизофренией пациентов в тестах на когнитивный контроль (Go/NoGO) характерно достоверное уменьшение амплитуды волн 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, что отражает глубокую дезорганизацию и ослабление когнитивного процесса при шизофрении.

Депрессивное расстройство нейрофизиологически характеризуется как аналогичное нарушение 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. Клинически это коррелирует с измененным

аффектом при депрессии, подразумевающим замедление и ослабление когнитивных процессов.

У пациентов, страдающих обсессивно-компульсивным расстройством, выявлено увеличение амплитуды волны вызванного потенциала и полуволны независимой компоненты этого потенциала в передней цингулярной коре, и является основанием для формирования тревоги - ведущего психопатологического феномена в рамках данного психического расстройства.

Автором показано, что билатеральная криоцингулотомия является эффективным и безопасным методом в лечении стойкого обсессивно-компульсивного расстройства, в том числе при комплексном лечении тяжелых форм опийной наркомании .

Публикации.

По теме диссертации опубликована 21 работа в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК РФ в качестве изданий для представления результатов диссертационных исследований. Опубликовано 53 тезисов и статей в сборниках научных работ. Есть патент на изобретение,

Автореферат

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК, полноценно отражает научно-литературный, методологический и экспериментальный материал, фактологическое содержание диссертации. Автореферат иллюстрирован большим числом цветных рисунков и таблицей.

Выводы

По диссертации сделано семь выводов. 1,2,3 и 4 выводы отражают результаты исследований по каждой группе испытуемых. 5 и 6 выводы касаются оценки эффективности стереотаксических мероприятий. Вывод №7 обобщающий.

Выводы, сделанные автором, корректны и полностью соответствуют результатам исследования.

Замечания и вопросы

В ходе прочтения диссертации возникли ряд вопросов и замечаний.

1. Одним из реальных условий клинических исследований является разнообразие, неоднородность форм заболевания внутри каждой группы испытуемых, не говоря уже об их индивидуальных особенностях. В данной работе одна часть испытуемых длительное время принимала психотропные препараты, другая часть - нет. Так, пациенты с депрессией принимали различные по фармакологическому действию антидепрессанты (стр 108 диссертации), по разному влияющие на моноаминергические системы мозга. Среди испытуемых с шизофренией, 31 принимал типичные или атипичные нейролептики, в то время как 12 испытуемых обследовались без таковых (стр. 106 диссертации). Известно, что нейролептики способны существенно повлиять на регистрируемые показатели когнитивных функций, а при длительном приёме могут вызывать целостные синдромы (дискинезии, ригидно-актinetический паркинсонический синдром и проч.). Учитывались ли в работе указанные нейрофармакологические влияния?

2. Среди четырёх групп испытуемых с психопатологией особое место принадлежит пациентам, страдающим опийной наркотической зависимостью. В описании этой группы (раздел 2.1) не ясен её численный состав. На страницах 109 -110 диссертации (стр 10 автореферата) по разному указано их общее количество (245 или 204 ?), фигурирует то группа в которой проведено «нейрофизиологические исследования», то группа, прошедшая «нейрофизиологический анализ». В соответствующем разделе главы с изложением полученных данных уточняющих сведений обнаружить не удалось. Возникает вопрос: если только в этой группе испытуемых применено стереотаксическое нейрохирургическое лечение – обоснована ли в этом случае трактовка полученных коррелят, как «оценка эффективности стереотаксического метода» (вывод 5) при лечении психических расстройств вообще?

3. При ознакомлении с диссертацией неизбежно возникает вопрос о том, маркерами чего являются полученные корреляты – производные биоэлектрической активности головного мозга, и какова их диагностическая значимость? В последнем, обобщающем выводе №7 указано, что «для каждой группы психических расстройств характерен свой нейрофизиологический профиль в тесте Go/NoGo». В связи с этим, можно ли утверждать, что, например, при уточнении дифференциального диагноза между двумя видами психопатологии – шизофрении и депрессии – достаточным основанием будет увеличение или уменьшение амплитуды компоненты BA 25 medial, «отражающей процесс подавления подготовленного действия»? Кроме того, и в связи с этим: чем можно объяснить что именно в этой и только в этой

компоненте заключается сдвиг регистрируемых показателей при обсессивно-компульсивном расстройстве?

В тексте диссертации встречаются единичные опечатки и неточности, от которых оказался не застрахован и автореферат. Так, например на стр 5 введено сокращение «ОКР» без его расшифровки, в то время как сокращение ПСС, наоборот, расшифровывается дважды – на стр 4 и стр 5 автореферата (список сокращений есть только в диссертации). На стр 15 автореферата обнаруживается сокращение «ВР», но ниже термин «время реакции» воспроизводится полностью

Замечания и вопросы, сделанные по диссертации, не касаются сути исследования, не ставят под сомнение научную новизну работы и личный вклад автора в её выполнение.

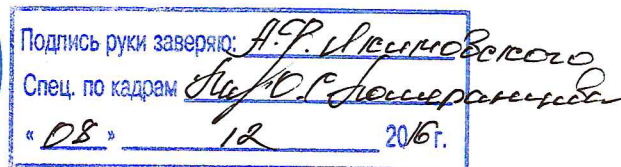
Заключение. Диссертационная работ Полякова Юрия Израилевича «Физиологические основы диагностики и стереотаксического лечения психических расстройств» выполненная при научном консультировании профессоров Ю.Д. Кропотова и А.Д. Аничкова, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология, является законченной научной квалификационной работой, в которой на основании самостоятельно выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной проблемы, связанной с изучением нейрофизиологических коррелят мозговых нарушений психической деятельности, что имеет существенное значение для экспериментальной и клинической физиологии. Оценивая работу в целом, следует отметить, что ее актуальность, научная новизна, объем, глубина проведенных исследований, современное методическое обеспечение работы, эффективное использование статистических

методов анализа, достоверность полученных фактических данных, практическая значимость результатов, полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах, их научная трактовка, позволяют заключить, что научная работа Полякова Ю.И. отвечает всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 21.04.2016 г. № 335) утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, а ее автор Поляков Ю.И. заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 03.03.01 - "Физиология".

Заведующий кафедрой нормальной физиологии
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ
доктор медицинских наук, профессор

Якимовский А.Ф.

8. 12. 2016 г.



Якимовский Андрей Федорович,
тел. : (812) 338-66-04; e-mail: jakim2010@gmail.com