

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета НТУ.5.12.2.02  
Малых Сергея Борисовича  
на диссертацию **Костанян Дарьи Георгиевны**  
«Электрофизиологические маркеры пластичности мозга  
в норме и при Синдроме Ретта»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата психологических  
наук по специальности 5.12.2. Междисциплинарные исследования мозга

### **Актуальность темы.**

Проблема нахождения объективных, в том числе и нейрофизиологических маркеров когнитивных функций и их нарушений является одним из важным вопросом современной нейронауки. Синдром Ретта, связанный с мутацией гена MECP2, является второй по встречаемости причиной умственной отсталости у девочек и связан с тяжелыми моторными и когнитивными нарушениями. Поскольку объективная психодиагностика когнитивных функций у детей с Синдромом Ретта может быть затруднена отсутствием у них речи, вопрос о альтернативных и объективных методах оценки когнитивных способностей у таких детей является актуальным. Нельзя забывать и об изучении физиологических механизмов, функции которых изменены при синдроме Ретта и которые потенциально являются причинами когнитивных нарушений, что потенциально может привести к более взвешенному процессу создания новых диагностических и коррекционных методик по работе с детьми с синдромом Ретта. Выявление нейрофизиологических маркеров тех или иных когнитивных нарушений открывает новые возможности для практики.

Таким образом, диссертационное исследование Костанян Дарьи Георгиевны актуально для решения теоретических и практических задач когнитивной психологии и когнитивной нейронауки, психодиагностики и психокоррекции и отвечает требованиям паспорта специальности 5.12.2. «Междисциплинарные исследования мозга»

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Костанян Дарьи Георгиевны, основаны на тщательном анализе результатов современных исследований, проработанном экспериментальном дизайне исследования, выборе современных методов сбора и анализа данных. Для достижения поставленных в исследовании целей ею выбран комплексный междисциплинарный подход к анализу нейромаркеров долговременных и кратковременных перестроек работы мозга в ответ на внешние воздействия в норме и при синдроме Ретта. Для оценки процессов пластичности в исследовании были выбраны метод регистрации биоэлектрической активности, характеризующийся высоким временным разрешением, что позволяет оценивать тонкие функциональные изменения процессов, таких как стимул-специфическая адаптация. Изучение этих процессов у нормотипичных детей и детей с синдромом Ретта дает ключ к пониманию нейрофизиологических механизмов пластичности. Научные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования прошли апробацию на целом ряде авторитетных международных и всероссийских научных форумах.

#### **Научная новизна работы**

Научная новизна работы определяется системным подходом к изучению нейронных представлений стимулов в слуховой системе и его электрофизиологических маркеров и состоит в изучении специфики подобных представлений на выборке детей и подростков (от 2 до 18 лет), как типично развивающихся, так и с синдромом Ретта. В исследовании впервые были изучены процессы кратковременной и долговременной пластичности при синдроме Ретта. В исследовании впервые показаны эффекты латерального торможения в ответ на быструю слуховую стимуляцию, изучены механизмы стимул-специфической адаптации у детей с синдромом Ретта и проанализировано развитие этих механизмов с возрастом

### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Теоретическая значимость определена тем, что в работе были выявлены нейрофизиологические изменения, связанные с долговременной потенциацией, вызванные быстрой слуховой стимуляцией. Это впервые позволило неинвазивно продемонстрировать у людей эффекты, ранее изученные преимущественно на клеточном уровне у животных. Установлено, что стимуляция частотой 13 Гц усиливает ответ на тетанизируемый стимул, а также ослабляет нейронное представление смежного по частоте стимула, что связано с эффектом латерального торможения. Кроме того, были изучены возрастные особенности стимул-специфической адаптации у типично развивающихся людей и пациентов с синдромом Ретта. Таким образом, работа вносит вклад в понимание механизмов обработки слуховой информации в норме и при патологиях.

Практическая значимость обусловлена тем, что полученные результаты имеют потенциальное применение в клинической практике и образовательных проектах. Выявленные нейромаркеры могут использоваться для диагностики, оценки тяжести и динамики синдрома Ретта, а также для проверки эффективности новых терапевтических подходов. Дополнительно предложены методы машинного обучения, позволяющие автоматизировать анализ электрофизиологических данных, что снижает субъективность оценки и стандартизирует процесс выявления признаков нарушений обработки информации у пациентов с развитием патологий.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований.**

Достоверность результатов диссертационного исследования Костянян Дарьи Георгиевны обеспечивается применением проверенных и широко признанных методов исследования, в том числе методов регистрации биоэлектрической активности мозга с высоким временным разрешением, которое позволяет оценивать сложные процессы пластичности. Использование адекватных методов статистической обработки также обеспечивает достоверность полученных результатов.

Надежность полученных результатов обеспечивается использованием репрезентативной выборки нормотипичных детей и детей с синдромом Ретта, позволяющей дающих ключ к пониманию тонких нейрофизиологических механизмов пластичности. применением, а

#### **Публикации основных результатов диссертационной работы.**

Результаты диссертационного исследования изложены в семи научных работах, в том числе трех, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки и двух работах, опубликованных в изданиях, индексируемых в международных базах данных.

#### **Структура диссертационной работы.**

Диссертационная работа изложена на 95 страницах и состоит из литературного обзора, описания методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы и пяти приложений

Содержание автореферата соответствует содержанию, основным положениям и результатам диссертации.

#### **Вопросы по диссертационной работе/ Замечания**

1. При удалении глазодвигательных артефактов удалялись не более трех компонент ICA. Каков был алгоритм предобработки в случае если связанных компонент было больше чем 3?
2. Из диссертации следует, что компоненты удалялись вручную. Корректно ли это понимание? Впоследствии компоненты проверялись автоматизированным методом, но в чем смысл перепроверки и что делалось в случае несовпадения результатов работы человека и машины?
3. ICA чувствителен к высокоамплитудным и низкочастотным артефактам. Почему коррекция таких артефактов не была проведена до ICA в первом эксперименте, тогда как во втором она была? Это ошибка в описании или за этим стоит определенная логика?

4. Почему после удаления компонентов ICA не проводилась дополнительная оценка и отбраковка сегментов?
5. Является ли проведение эксперимента с пятью повторениями для каждой пары стимулов достаточным для получения надежных результатов?
6. Как определялись соседние каналы в анализе кластеров? Почему именно 4 соседних канала использовались для оценки значимости кластера? Чем обоснован выбор такой схемы анализа? Почему не применялись стандартные кластерные пермутационные тесты?
7. Почему для анализа использовалась корреляция Пирсона, учитывая её требовательность к нормальности распределений и чувствительность к выбросам? Как может выборка в 20-30 наблюдений быть адекватной для нормального распределения и использования корреляции Пирсона? Для оценки нормальности использовался только критерий Шапиро-Уилка?
8. Судя по описанию в работе, возраст в одном случае рассматривался как ковариата, а в другом — как группы? Почему нельзя было оценить возрастные эффекты исключительно через ковариаты?
9. Что подразумевается под термином «выраженность компонентов ВП»? Какие критерии использовались для оценки выраженности и разделения на группы?
10. Каков уровень согласия между двумя экспертами, оценивавшими выраженность компонентов ВП? Что происходило в случае расхождения их мнений? По какому количеству компонентов проводилась оценка? Что имеется в виду под «дополнительным обсуждением» в случае расхождения?
11. Что конкретно подразумевается под «стандартными методами машинного обучения»? Какие алгоритмы использовались? (см. стр.33 диссертации).
12. Что представляет собой алгоритм, упомянутый как «Sharaev M. et al., 2018»? (см. стр.33 диссертации).

13. Верно ли, что целью предсказания модели была бинарная классификация («синдром/норма»)?
14. Если модель принимала на вход несколько потенциальных ВП от одного респондента, как это обрабатывалось? Учитывались ли они отдельно или агрегировались?
15. В работе используется термин возрастная «динамика», тогда как фактически в исследовании используется кросс-секционное сравнение групп (см стр 17.).
16. Использовались ли в исследовании поправки на множественные сравнения при анализе с поведенческими данными?
17. На Рисунке 91 (Г) два красных выброса в районе 15 лет могут влиять на наклон регрессии. Какова степень их влияния на результаты исследования?

### **Заключение**

Диссертационная работа Костанян Дарьи Георгиевны является законченной научно-квалификационной работой, выполненной автором на высоком научном уровне. Диссертация соответствует пп. 2, 6, 8, 11 паспорта научной специальности 5.12.2. Междисциплинарные исследования мозга.

Диссертационная работа Костанян Дарьи Георгиевны «Электрофизиологические маркеры пластичности мозга в норме и при Синдроме Ретта» отвечает требованиям пп.2.1-2.6 Положения о присуждении ученых степеней Автономной некоммерческой образовательной организацией высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус» утвержденного приказом от 25 декабря 2023 г. № 350/1-ОД-У, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Костанян Дарья Георгиевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата психологических наук по специальности 5.12.2. Междисциплинарные исследования мозга.

Член диссертационного совета  
НТУ.5.12.2.02  
Заведующий Лабораторией  
возрастной психогенетики  
Федеральное государственное  
бюджетное научное учреждение  
«Федеральный научный центр  
психологических и  
междисциплинарных  
исследований»  
Академик Российской академии  
образования, профессор, доктор  
психологических наук  
по специальности 19.00.01 –  
«Общая психология, история  
психологии»

Малых Сергей  
Борисович

8.12.2024

Дата подписания отзыва

**Сведения:**

Малых Сергей Борисович – доктор психологических наук по специальности 19.00.01 – «Общая психология, история психологии», профессор, академик Российской академии образования

**Адрес организации:**

Адрес: 125009, Российская Федерация, г. Москва, ул. Моховая, д. 9, стр. 4  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научный центр психологических и междисциплинарных исследований»  
Контактный телефон: +7 (495) 695-88-76  
e-mail: director@pirao.ru, <https://pi-rao.ru>

Подпись д.п.н. Малых С.Б. удостоверяю:

