

ОБЗОР ОТЗЫВОВ,
поступивших на диссертацию и автореферат диссертации Костанян Дарьи Георгиевны,
представленную на соискание ученой степени кандидата психологических наук
по научной специальности 5.12.2. Междисциплинарные исследования мозга,
тема: «Электрофизиологические маркеры пластичности мозга
в норме и при Синдроме Ретта»

Организация, Фамилия И.О.	Вопросы/Замечания	Ответы/Комментарии
1	2	3
<p>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», факультет психологии, и.о. декана заведующий кафедры психологии личности</p> <p>Костромина Светлана Николаевна, доктор психологических наук, профессор</p>	<p>Хотя в литературном обзоре представлены современные исследования, было бы полезно более подробно соотнести полученные результаты с данными других работ, особенно в аспекте изучения пластичности мозга у пациентов с другими редкими генетическими заболеваниями.</p>	<p>С замечанием согласна. Рассмотрение нейрофизиологических профилей обработки информации при различных генетических заболеваниях важное и интересное направление для дальнейших исследований.</p>
	<p>Не совсем понятно включение в общую («контрольную») выборку исследования (эксперимент 1) молодых людей (юношей). Если в группе с синдромом Ретта участие в эксперименте приняли только девочки, то какова цель включения в первом эксперименте юношей?</p>	<p>Целью «эксперимента 1» было рассмотрение изменений, происходящих в обработке слуховой информации после ДП-подобной стимуляции у типично развивающихся взрослых. По этой причине выборка не была ограничена по полу. С этим же соображением было связано включение детей обоих полов в контрольную группу «Эксперимента 2». Данный подход кажется допустимым, так как позволяет сформировать, наиболее репрезентативную контрольную выборку, а изучаемые процессы не демонстрируют гендерных различий (Kasai и др., 2002).</p>
	<p>Включение дополнительных поведенческих тестов помогло бы уточнить взаимосвязь между когнитивными изменениями и нейрофизиологическими процессами.</p>	<p>С замечанием согласна. Данный аспект выделен, как возможное направление для дальнейшей работы в заключении диссертации. С одной стороны, возможна дальнейшая доработка поведенческого блока для оценки поведенческих</p>

		<p>эффектов связанных с долговременной потенциацией с использованием более чувствительных критерием и психофизических методов.</p> <p>Другое перспективное направление связано с дополнительной разработкой поведенческих методик для оценки стимул-специфической адаптации (Как это было реализовано в работах Lu, и др., 1992 и Jaffe-Dax и др., 2017).</p> <p>Отдельным крайне важным направлением является оценка когнитивных способностей при синдроме Ретта, однако в этой области мы сталкиваемся с большим числом ограничений и вызовов, в виду частичного или полного отсутствия целенаправленной речи и моторных актов у таких пациентов. В данной области большой потенциал имеет использование методик оценки общего речевого развития (например, Preschool Language Scale (PLS)) или использование методик регистрации движения глаз.</p>
	<p>В параграфе 3.1. представлены эффекты до и после тетанизации для разных типов стимулов. Однако не понятно о какой экспериментальной серии идет речь. Это усредненные данные одной из групп или всех групп? Аналогичная ситуация и в параграфе 3.2. О каких участниках идет речь? Возрастные различия получены на группе девочек с синдромом Ретта или в контрольной группе? Или это усредненные по возрастным диапазонам данные по обеим группам эксперимента 2?</p>	<p>Приношу извинения за недостаточно четкие формулировки в описании выборки. В параграфе 3.1. представлены результаты для всей выборки «Эксперимента 1»: 27 здоровых взрослых (16 девушек, средний возраст $23,3 \pm 5,6$ года).</p> <p>В параграфе 3.2. представлены результаты двух этапов «Эксперимента 2»:</p> <p>Подпараграф 3.2.1. описывает возрастные различия в стимул-специфической адаптации. Данные результаты, полученные в контрольной группе типично развивающихся детей и взрослых: 32</p>

		<p>ребенка в возрасте от 2.5 до 16,9 лет и 15 взрослых в возрасте от 21 до 27 лет Подпараграф 3.2.2. описывает особенности стимул-специфической адаптации при синдроме Ретта. Данные результаты были получены на выборке девочек с синдромом Ретта. В качестве контрольной группы к ним использовались 27 детей из группы типично развивающихся детей, результаты для которой были описаны в подпараграфе 3.2.1.</p>
	<p>Результаты 1 и 2 эксперимента слабо связаны между собой. Как следствие возникает вопрос, зачем был необходим эксперимент 1, мало сопряженный с поиском нейромаркеров для эффективной диагностики проявлений синдрома Ретта? Если такая связь есть, хотелось бы уточнить у автора, в чем она заключается и почему эффекты тетанизации не были проверены на экспериментальной (с синдромом Ретта) и контрольной группах (нормотипичные девочки).</p>	<p>Изначальный замысел работы предполагал, что, как долговременная, так и кратковременная пластичность будут рассматриваться при синдроме Ретта. Однако, эффекты, полученные в рамках исследования долговременной потенциации, были достаточно слабыми ($\eta^2 = 0.194$). С учетом достаточной продолжительности и трудоемкости самой процедуры было решено не использовать ее для применения в данной клинической группе. Полученные в этом эксперименте носят прежде всего фундаментальный характер, впервые показано, что сенсорная тетанизация способствует не только активации нейронной репрезентации тетанизируемого стимула, но и ослаблению репрезентации смежного по частоте нететанизируемого стимула. Однако для практического применения этой парадигмы в клинических целях нужно разработать ее модификацию с большими размерами эффектов.</p>
<p>ФГБУН Институт психологии Российской академии наук (ИП РАН), главный научный</p>	<p>В качестве выводов работы перечислены основные результаты работы, которые требуют обобщения и интерпретации. В частности, авторы указывают на</p>	<p>Соглашусь, что термин поздние/более поздние достаточно относителен и неточен. Дефицит обработки слуховой информации при синдроме</p>

<p>сотрудник, заведующего лабораторией психологии и психофизиологии творчества</p> <p>Коровкин Сергей Юрьевич, доктор психологических наук, доцент</p>	<p>сложности у пациентов в переработке слуховой информации на более поздних этапах, какие ключевые когнитивные или физиологические процессы испытывают дефицит,</p>	<p>Ретта начинается на уровне компонента N1, регистрируемого на латентностях около 100 мс. Этот компонент при синдроме Ретта значительно задержан. Такое смещение латентности может быть следствием увеличения времени обработки информации, необходимого для идентификации и анализа слуховых стимулов. Даже небольшая временная задержка может быть критичной при обработке сложно организованных стимулов, например речи. Таким образом задержка на уровне компонента N1, скорее всего, приводит к проблемам на всех дальнейших этапах обработки информации. Компонент P2, регистрируемый на латентностях около 180 мс, связывают с процессами консолидации в слуховой памяти (Tremblay и др., 2014). Компонент N2, проявляющийся с латентностью около 250 мс, связывают с торможением нерелевантной информации (Karhu и др., 1997) и категоризацией (Ritter и др., 1979; Amenedo, Díaz, 1998; Näätänen и др., 2007; Näätänen, Simpson, Loveless, 1982). Таким образом, редукция этих компонентов при синдроме Ретта может быть связана с нарушением этих процессов.</p> <p>Данные аспекты частично раскрыты в разделе “Обсуждение результатов”. В выводы это не выносилось, так как в научном мире пока нет единого мнения по интерпретации вышеуказанных компонентов.</p>
	<p>Распространяются ли выводы о пластичности на всю систему переработки или распространяются</p>	<p>Вывод о сохранности процессов стимул-специфической адаптации при Синдроме Ретта можно распространить на все исследуемые в работе</p>

	<p>только на ранние этапы переработки слуховой информации?</p>	<p>этапы переработки слуховой информации. Как можно видеть из результатов работы, эффекты, связанные с пластичностью в кратковременном временном контексте при синдроме Ретта распространяются на те же компоненты вызванных потенциалов (амплитуды N1 и P2, латентности N2 и N2), что и при типичном развитии и не связаны с наблюдаемыми дефицитами в обработке слуховой информации. Так, например, компонент P2, несмотря на наблюдаемую редукцию амплитуды и задержку латентности при синдроме Ретта демонстрирует эффекты, свидетельствующие о сохранности стимул-специфической адаптации.</p>
<p>ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, заведующий лабораторией физиологии сенсорных систем, факультета наук о жизни</p> <p>Бондарь Игорь Вячеславович, доктор биологических наук, профессор РАН</p>	<p>Кажется важным все-таки пояснить, насколько понятие сенсорная тетанизация принято в современных исследованиях. Поиск в базах данных, по ключевым словам, «Sensor tetanization» дает ссылки на публикации коллектива, в котором трудится соискатель. Как исследовательское сообщество встречает ваши работы? Какого рода критика чаще всего озвучивается?</p>	<p>«Sensory tetanization» или «Sensory tetanic stimulation» довольно распространенный термин для обозначения парадигмы, направленной на изучение эффектов, связанных с долговременной потенциацией (для обзора см. Sanders и др., 2018). Данный подход достаточно активно развивается в рамках неинвазивных исследований процессов пластичности у человека, но данные исследований достаточно противоречивы. С противоречивостью данных и небольшими размерами эффектов, получаемых в исследованиях, и связана основная критика, направленная на этот пласт работ. Данный момент хорошо раскрыт в недавнем мета-анализе исследований сенсорной тетанизации, включившем в том числе и некоторые из исследований нашей группы (Dias и др., 2022).</p>
	<p>В работе указано, что данные ЭЭГ проходили предобработку с привлечением двух экспертов. Насколько совпадали или различались оценки двух</p>	<p>Эксперты привлекались только для выделения группы детей с невыраженными ВП для более</p>

	<p>экспертов, которые просматривали ЭЭГ? Были ли эксперты знакомы с сутью эксперимента? Можно ли считать данную процедуру «слепым контролем»?</p>	<p>тонкого анализа и потенциального исключения эффектов технической ошибки.</p> <p>В итоге, «выбраковывались» только данные части участников с синдромом Ретта, у которых не выделялись компоненты ВП. Таким образом из выборки намеренно исключали изначально сильно отличающуюся подгруппу детей с синдромом Ретта. Данный подход хотя и позволяет оценить эффекты, связанные с латентностью компонентов, но потенциально уменьшает мощность для обнаружения эффектов, разности амплитуд.</p> <p>Эксперты были знакомы с процедурой эксперимента, по этой причине в полной мере «слепым контролем» данная процедура не являлась. Тем не менее, эксперты не знали принадлежит ли конкретный участник к группе с синдромом Ретта или контрольной.</p> <p>Оценки экспертов были достаточно согласованы между собой, и не совпадали в единичных случаях. В этом случае финальное решение принималось после дополнительного обсуждения, и привлечения третьего эксперта (автора диссертации).</p>
	<p>Как обозначено В манускрипте, применялась верификация сигналов ЭЭГ в ручном режиме: насколько это обычная практика и как в этом случае происходит коррекция на неизбежные предустановки у экспертов?</p>	<p>Ручная верификация на этапе предобработки ЭЭГ данных, проводилась только на этапах, требовавших дополнительной проверки после применения автоматических алгоритмов (удаление компонентов ICA, детекция пиков компонентов ВП). Такой «полу-автоматизированный» подход, довольно распространенная практика при анализе ЭЭГ данных, и направлен на дополнительную проверку результатов автоматической обработки.</p>

	<p>Хотелось бы узнать чуть больше деталей относительно используемого в работе машинного обучения. Если я правильно понял, ТО для обучения брали данные, которые прошли все этапы предварительной сортировки и верификации. Как скажется на результатах автоматического анализа добавление и «выбракованных» данных ЭЭГ? Улучшится ли ситуация с классификацией?</p>	<p>Обучение и классификация с помощью машинного обучения происходили с использованием данных всех участников, в том числе и исключенных из этапа исследования вызванных потенциалов в виду задачи также оценить и латентность компонентов, которую невозможно оценить без выраженного сигнала. Таким образом представленные результаты машинного обучения, описывают именно ситуацию с присутствием всех, в том числе и «выбракованных» участников. Рассмотрение вклада в классификацию каждой из подгрупп с «выраженными» и «невыраженными» компонентами, важное направление для дальнейших исследований.</p>
<p>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», заведующей кафедрой психологии образования и педагогики, факультета психологии</p>	<p>Хотя выборка участников исследования охватывает разные возрастные группы и включает пациентов с синдромом Ретта, ее объем в некоторых подгруппах мог бы быть увеличен. Это особенно актуально для сравнительных анализов между группами, где статистическая мощность ограничена небольшим числом участников.</p>	<p>С замечанием согласна.</p>
<p>Веракса Александр Николаевич, доктор психологических наук, доцент</p>	<p>В работе указано, что у некоторых участников с синдромом Ретта вызванные потенциалы не были четко идентифицированы, что может быть связано с эпилептиформной активностью или другими особенностями фоновой ЭЭГ. В будущем стоит более подробно исследовать влияние фоновой активности на интерпретацию.</p>	<p>С замечанием согласна. Данный аспект действительно является одним из важных направлений для дальнейших исследований, выросших из проделанной диссертационной работы.</p>
	<p>Используемые поведенческие тесты для оценки когнитивных изменений были относительно простыми. Это могло ограничить их чувствительность к выявлению эффектов</p>	<p>С замечанием согласна. Данный аспект выделен, как возможное направление для дальнейшей работы в заключении диссертации.</p>

	<p>нейропластичности. Рекомендуется дополнить поведенческую часть более сложными задачами, требующими более тонкой дифференциации когнитивных функций, такими как задания на рабочую память или внимание.</p>	<p>С одной стороны, возможна дальнейшая доработка поведенческого блока для оценки поведенческих эффектов связанных с долговременной потенциацией с использованием более чувствительных критерием и психофизических методов.</p> <p>Другое перспективное направление связано с дополнительной разработкой поведенческих методик для оценки стимул-специфической адаптации (Как это было реализовано в работах Lu, и др., 1992 и Jaffe-Dax и др., 2017).</p> <p>Отдельным крайне важным направлением является оценка когнитивных способностей при синдроме Ретта, однако в этой области мы сталкиваемся с большим числом ограничений и вызовов, в виду частичного или полного отсутствия целенаправленной речи и моторных актов у таких пациентов. В данной области большой потенциал имеет использование методик оценки общего речевого развития (например Preschool Language Scale (PLS)) или использование методик регистрации движения глаз.</p>
<p>АНОО ВО «Научно-технологический университет «Сириус», профессор Научного центра когнитивных исследований</p> <p>Григоренко Елена Леонидовна, доктор психологических наук, профессор</p>	<p>Отсутствие анализа статистической мощности экспериментов</p> <p>Недостаточное обсуждение величин полученных эффектов и их обобщаемости.</p>	<p>С замечанием согласна.</p> <p>С замечанием согласна. Данный аспект, действительно важен, особенно в контексте исследований Долговременной потенциации, так как исследования в этой области характеризуются маленькими эффектами и противоречивыми данным. Данный аспект хорошо раскрыт в недавнем мета-анализе (Dias и др., 2022).</p>

	Недостаточное обсуждение гетерогенности суммарной выборки как при ее формировании, так и при обсуждении полученных результатов.	С замечанием согласна.
<p>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», декан факультета психологии</p> <p>Зинченко Юрий Петрович, доктор психологических наук, профессор, академик РАО</p>	Работа демонстрирует интересные результаты, связанные с возрастной динамикой стимул-специфической адаптации. Однако интерпретация этих данных могла бы быть расширена за счет более подробного обсуждения возрастных особенностей развития сенсорных систем и их нейрофизиологических основ. Это сделало бы выводы более убедительными и полезными для дальнейших исследований.	С замечанием согласна.
	Практическая значимость работы, хотя и отмечена в диссертации, могла бы быть конкретизирована. Например, было бы полезно представить сценарии применения предложенных нейромаркеров в клинической практике, включая рекомендации по разработке протоколов оценки состояния пациентов с синдромом Ретта. Это повысило бы прикладную ценность исследования.	С замечанием согласна. Работа над созданием таких протоколов как раз ведется.
	Методы статистического анализа и критерии обработки данных описаны на высоком уровне, однако можно рассмотреть включение альтернативных подходов, таких как байесовский анализ и пермутационные тесты. Это дало бы возможность более полно интерпретировать данные и повысить их репрезентативность.	С замечанием согласна. Альтернативные подходы анализа действительно могли бы продемонстрировать дополнительные аспекты результатов. Тем не менее применяемый в работе подход, адекватен для исследования конкретных аспектов сенсорного восприятия, отражающихся в традиционных компонентах ВП, что было основной целью работы.
	В работе рассматривается краткосрочная и долговременная пластичность, но эти процессы, возможно, могли бы быть изучены в динамике с применением лонгитюдного дизайна. Это	С замечанием согласна. Лонгитюдное исследования стимул-специфической является важным направлением для дальнейшей работы. Данное направление сейчас реализуется в рамках

	<p>позволило бы более детально понять, как процессы, связанные с пластичностью, изменяются с течением времени у одних и тех же участников.</p>	<p>проекта «Механизмы сенсорной интеграции в развитии устной и письменной речи», в котором я работаю в настоящий момент.</p>
<p>ФГБНУ «Федеральный научный центр психологических и междисциплинарных исследований», заведующий лабораторией возрастной психогенетики,</p> <p>Малых Сергея Борисович, доктор психологических наук, профессор, академик РАО</p>	<p>При удалении глазо-двигательных артефактов удалялись не более трех компонент ИСА. Каков был алгоритм предобработки в случае, если связанных компонент было больше, чем 3?</p>	<p>При применении алгоритма ИСА запись раскладывалась на 20 независимых компонент. При таком количестве компонент артефакты, связанные с глазами, обычно укладываются в не более чем 3 компонента. Таким образом, ситуация, когда связанных компонент было больше трех, была крайне редкой. В некоторых частных случаях, когда компонент, связанных с артефактами, было крайне много, такие записи были исключены из анализа (таким образом был исключен 1 из выборки Эксперимента 1 и 2 участника с синдромом Ретта из выборки Эксперимента 2).</p>
	<p>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?</p>	<p>Компоненты, связанные с артефактами, определялись автоматически, однако финальное решение о том какие из компонент подлежат удалению принималось вручную. В случае сомнений со стороны человека, финальное решение принималось с опорой на решение алгоритма.</p>
	<p>ИСА чувствителен к высокоамплитудным и низкочастотным артефактам. Почему коррекция таких артефактов не была проведена в первом эксперименте, тогда как во ВТОРОМ она была? Это ошибка в описании или за этим стоит определенная логика?</p>	<p>Данный этап анализа действительно не проводился при обработке данных «Эксперимента 1». Использование данного этапа при обработке данных «Эксперимента 2» было обусловлено большим содержанием артефактов в данных, что было обусловлено спецификой выборки (дети младшего возраста, пациенты с синдромом Ретта). Выборка «Эксперимента 1» включала нейротипичных взрослых и качество ЭЭГ сигнала было значительно лучше и содержало меньше</p>

		артефактов, требующих дополнительной коррекции. Все нежелательные артефакты успешно были устранены путем фильтрации и интерполяции плохих каналов.
	Почему после удаления компонентов ICA не проводилась дополнительная оценка и отбраковка сегментов?	Автоматическое удаление сегментов проводилась после этапов ICA и сегментации перед усреднением эпох. При анализе данных Эксперимента 1 эпохи, в которых амплитуда превышала семь стандартных отклонений от среднего значения по всем данным для каждого участника исключались из анализа. При анализе данных Эксперимента 2 применялось автоматическое удаление эпох с амплитудой сигнала более ± 100 мкВ.
	Является ли проведение эксперимента с пятью повторениями для каждой пары стимулов достаточным для получения надежных результатов?	Реализованная в работе поведенческая задача была довольно простая, но позволяет с помощью малого количества сравнений грубо оценить способность к различению стимулов. Большее количество предъявлений могло бы обеспечить большую надежность полученных данных и чувствительность к различиям, однако увеличило бы время исследования и внесло бы дополнительный элемент знакомства со стимулами, чего мы старались избежать. Возможно, выбранный компромиссный подход не является оптимальным, но позволил обнаружить эффекты, связанные с обнаружением различий между стимулами, на поведенческом уровне и их связь с нейрофизиологическими процессами.
	Как определялись соседние каналы в анализе кластеров? Почему именно 4 соседних канала использовались для оценки значимости кластера? Чем обоснован выбор такой схемы анализа?	Используемый подход является аналогом кластерного пермутационного теста. Статистический анализ проводился независимо, для каждого канала. Потом выбирались соседние

	<p>Почему не применялись стандартные кластерные пермутационные тесты?</p>	<p>каналы, определяемые топологически, со значимыми эффектами. Рассмотрение эффектов внутри сформировавшегося кластера каналов, уменьшает вероятность ошибки первого рода. В данном подходе, когда значимые различия в 4 соседних каналах, вероятность случайного различия в сформированном кластере при альфа 0.05 равна $0.05^4=0.00000625$, что выдерживает поправки на множественное сравнение.</p>
	<p>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?</p>	<p>С учетом того, что тест Шапиро-Уилка, который как раз и предназначен для относительно маленьких выборок, показал нормальность распределения, применения корреляции Пирсона в данном случае оправдано.</p>
	<p>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?</p>	<p>Использование двух подходов к оценке возрастных эффектов связано с разными исследовательскими задачами. В первой части исследования была задача проследить стимул-специфическую адаптацию в разных возрастных группах. Для этой задачи использование возраста, как группирующего фактора, показалось наиболее подходящим подходом. В этом случае, например, можно более иллюстративно показать изменения конфигурации ВП при усреднении в разных возрастных группах. Во второй части исследования основной задачей была оценка особенностей стимул-специфической адаптации при синдроме Ретта. Включение в статистическую модель возраста как ковариаты, было связано с потребностью дополнительно</p>

		сделать поправку на возрастные эффекты наблюдаемые в первой части исследования.
	Что подразумевается под термином «выраженность компонентов ВП»? Какие критерии использовались для оценки выраженности и разделения на группы?	<p>Под выраженностью компонентов вызванных потенциалов, понималось наличие четко идентифицируемых пиков компонентов, амплитуда которых превышает уровень шума. За шум принимались изменения амплитуды во временном периоде, используемом как базовая линия (200 мс до предъявления стимула). При оценке эксперты не знали принадлежит ли конкретный участник к группе с синдромом Ретта или контрольной.</p> <p>Таким образом из выборки намеренно исключали изначально сильно отличающуюся подгруппу детей с синдромом Ретта. Данный подход применялся, чтобы более надежно оценить латентность компонентов, но и потенциально уменьшал мощность выявить эффекты различия амплитуд.</p>
	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 ввиду под «дополнительным обсуждением» в случае расхождения?	Эксперты оценивали общую конфигурацию вызванных потенциалов, а конкретно наличие основных рассматриваемых в работе компонентов (P1, N1, P2, N2) Оценки экспертов были достаточно согласованы между собой, и не совпадали в единичных случаях. В этом случае финальное решение принималось после дополнительного обсуждения, и привлечения третьего эксперта (автора диссертации).
	Что конкретно подразумевается под «стандартными — методами машинного обучения»? Какие алгоритмы использовались? (см.стр.33 диссертации).	Рассматривались линейные модели (логистическая регрессия, опорно-векторный аппарат с линейным ядром) и древовидные нелинейные модели (случайный лес, градиентный бустинг).

	<p>Что представляет собой алгоритм, упомянутый как «Sharaev M. et al.,2018»? (см.стр.33 диссертации).</p>	<p>Упомянутый алгоритм используется для определения биомаркеров для задачи классификации на основании нейрофизиологических данных. Данный алгоритм включает в себя следующие этапы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Предобработка первичных нейрофизиологических данных 2. Извлечение из предобработанных данных признаков для построения модели 3. Снижение размерности (в случае необходимости) и выбор признаков 4. Построение модели (с использованием методов МО, например логистической регрессии) 5. Кросс-валидация 6. Вычисление метрик качества классификации (доля истинно положительных и ложно положительных результатов) 7. Визуализация наиболее информативных признаков, которые могут являться потенциальными биомаркерам.
	<p>Верно ли, что целью предсказания модели была бинарная классификация («синдром/норма»)?</p>	<p>Да, так и есть.</p>
	<p>Если модель принимала на вход несколько потенциальных ВП от одного респондента, как это обрабатывалось? Учитывались ли они отдельно или агрегировались?</p>	<p>Данные, поступающие от одного респондента, обрабатывались независимо. Дополнительной агрегации по участникам не происходило</p>
	<p>В работе используется термин возрастная «динамика», тогда как фактически в исследовании используется кросс-секционное сравнение групп (см стр 17.).</p>	<p>Согласна, что термин возрастная динамика тут может быть понят двояко. Однако в работе прописано, что возрастная динамика оценивалась за счет сравнения независимых групп.</p>

	Использовались ли в исследовании поправки на множественные сравнения при анализе с поведенческими данными?	Нет, при анализе поведенческих данных поправки на множественные сравнения не применялось. В данном анализе рассматривалась простая корреляция двух переменных, и дополнительная поправка на множественные сравнения не требовалась
	На Рисунке 19 (Г) два красных выброса В районе 15 лет могут влиять на наклон регрессии. какова степень их влияния на результаты исследования?	Я согласна, с замечанием, что данные этих двух участников могут влиять на наклон регрессии, однако, не совсем уверена, что их правомерно считать выбросами. Основное ограничение для интерпретации данных результатов связано с тем, что в выборка с синдромом Ретта включала недостаточное число участников более старшего возраста. Однако если смотреть на значение амплитуды вызванных потенциалов данных участников, можно увидеть, что она остается на том же уровне, что и у более младших участников, несмотря на то что в данном возрасте обычно характерно возрастание амплитуды компонента P2N1. Тем не менее, соглашусь, что данный результат стоит обсуждать с некоторой осторожностью.
Отзывы на автореферат от экспертов		
ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет» (МГППУ), Центра нейрокогнитивных исследований (МЭГ-центр), ведущий научный сотрудник	Тетанизируемый и нететанизируемый тоны были фиксированы (тоны 1020 и 980Гц соответственно). Во избежание влияния физических характеристик на изучаемые эффекты предпочтительно рандомизировать отнесение стимулов к экспериментальному условию между испытуемыми.	С замечанием согласна

Орехова Елена Владимировна, кандидат психологических наук	Использованный статистический подход для выделения кластеров различий предполагают независимость измерений в каждом канале. Поскольку ЭЭГ-сигнал в соседних отведениях высоко скоррелирован, более предпочтительным был бы подход основанный, например, на пермутации.	С замечанием согласна. Тем не менее применяемый в работе подход, рассматривающий формирование кластеров на основе топологически близких каналов, является упрощенным аналогом премутационного кластерного теста. В классических алгоритмах пермутационного теста, защитного в такие продукты как FieldTrip под Matlab и mne-python - кластеры тоже формируются на основе топологической смежности.
	Данные о подавлении реакции на нететанизированный тон, новы и интересны, но могут быть объяснены не усилением латерального торможения, а нейропластичностью, зависящей от времени спайков (Spike Time Dependant Pasticity, см. Hennequin et al., Ann Rev Neurosci, 2017), ведущей к ослаблению эффективности синапсов на нейронах оптимально реагирующих на близкий по частоте нететанизированный тон.	Спасибо большое за замечание. Это действительно интересная интерпретация, которая позволяет дополнительно переосмыслить полученные результаты.
	Автор пишет, что «эффект скорости презентации для компонента N1 в основном наблюдается в более старшем возрасте». Цитируемые Seroniene et al (2002) наблюдали у детей компонент N1 только при длинных, но не при коротких интервалах, тогда как у взрослых он регистрировался в обоих условиях. Как это согласуется с интерпретацией выше?	Такое расхождение в результатах может быть связано с разными подходами к анализу. В текущем исследовании эффект скорости презентации оценивался путем измерения амплитуды плеча N1P1, в то время как в приведенной работе об эффекте скорости презентации свидетельствовало отсутствие компонента N1 в условии короткого интервала. При этом выделение компонента N1 обусловлено увеличением амплитуды плеча компонентов P2N1, для который, как было показано в текущем исследовании демонстрирует эффект скорости презентации, начиная с 7 лет.
	В выводах 4, 5 и 6 автор пишет о «стимул-специфической адаптации». В данном	Согласна, что специфичность к стимулу в нашем исследовании специально не проверялось. Однако

	исследовании, однако, специфичность адаптации для конкретного стимула не тестировалась. В связи с этим, более правильно говорить об «адаптации» (привыкании) но не о «стимул-специфической адаптации».	ранее данные эффекты были связаны именно со стимул-специфической адаптацией, поэтому и был использован этот термин.
ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. Герцина», Николаева Елена Ивановна, доктор биологических наук, профессор	Возможным ограничением является небольшой объем выборки участников, что может снижать статистическую мощность исследования.	С замечанием согласна, однако выборка детей с Синдромом Ретта, очень редким заболеванием, использованная в нашем исследовании, соотносима с выборками, используемыми в других международно признанных публикациях (Foxe и др., 2016, Vrma и др., 2019, Sysoeva и др., 2020)
	Кроме того, хотелось бы видеть более глубокую интерпретацию различий между возрастными группами.	С замечанием согласна.
ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН Российской академии наук, заведующая лабораторией общей и клинической нейрофизиологии Окнина Любовь Борисовна, доктор биологических наук	Замечаний не поступило	—
ФГБУН Института психологии РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории психофизиологии им. В.Б. Швыркова	Как долго может держаться эффект «тетанизации» отдельно на уровне изменения компонента негативности рассогласования и отдельно на уровне поведенческих параметров различения стимулов. Вообще надо отметить, что в автореферате не обнаруживается подробного описания поведенческих данных, хотя кажется	Согласны, что обсуждение поведенческих эффектов в автореферате ограничено. Это было связано с лимитами по рекомендуемому объему. В проведенном исследовании самый длинный интервал между окончанием тетанизации и тестовым блоком составил 15 минут, сам блок тестирования длился около 15 минут. Таким

<p>Сварник Ольга Евгеньевна, кандидат психологических наук</p>	<p>интересным проанализировать отдельно случаи ошибок до и после тетанизации</p>	<p>образом, нейрофизиологические эффекты тетанизации продолжают от 15 до 30 минут. Вопрос о том, сохраняются ли эти эффекты в течение более длительного времени, в рамках текущего исследования не проверялся. В предыдущих исследованиях было показано, что соответствующие клеточные эффекты в исследованиях на животных могут сохраняться в течение нескольких дней или даже месяцев (Abraham, Williams, 2003). Что касается эффекта у человека на уровне вызванных потенциалов, то можно опираться на предыдущие работы, которые показали, что увеличение N1 на тетанизуемый стимул сохраняется в течение часа (Clapp и др., 2005) или даже в течение 7-35 дней (Rebreikina и др., 2021, Rygvold и др., 2021).</p>
	<p>Является ли стимул-специфическая адаптация одинаково быстрой по всем отведениям (это было бы понятно при отдельном анализе начала и конца адаптации), почему выбрано для анализа только одно отведение</p>	<p>Выбор канала FCz для анализа был осуществлен в соответствии с литературными данными, так как именно в этой области наблюдается наиболее характерный ответ слуховой коры (Ruhnau P. и др., 2011). В части исследования, посвященной возрастным особенностям стимул-специфической адаптации анализ рассматривал все регистрируемые каналы. В разных возрастных группах эффекты, связанные со стимул-специфической адаптацией, действительно имеют разную топографию. Так, например для компонента P2N1 у детей 8-10 лет эффекты наблюдались в центральных отведениях, а у подростков имели более широкую топографию. Данный аспект был более подробно раскрыт в полном тексте диссертации и не был включен в автореферат из-за ограничений в объеме.</p>

	<p>Различия амплитуд вызванных потенциалов на два одинаково девиантных стимула ДО тетанизации предполагает, что они воспринимаются по-разному, а не просто как «отличные от стандартного», имеет ли это значение</p>	<p>Важным подтверждением того, что различия в амплитудах компонента НР после тетанизации связаны именно и разным характером влияния, высокочастотной стимуляции на обработку используемых тонов, является тот факт, что до тетанизации амплитуды компонента НР на используемые девиантные стимулы значимо не отличалась.</p>
	<p>Чем обусловлена такая узкая полоса фильтрации 0.5 - 20 Гц.?</p>	<p>Выбор данного диапазона фильтрации был обусловлен методическими рекомендациями. Так для рассмотрения усредненной во временном окне амплитуды НР, рекомендован именно диапазон 0.5-20 Гц (Zhang G. и др., 2024).</p>
<p>ФГБНУ «Институт развития, здоровья и адаптации ребенка», заведующая лабораторией нейрофизиологии когнитивного развития</p> <p>Мачинская Регина Ильинична, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАО</p>	<p>Замечаний не поступило</p>	<p>—</p>

Костанян Дарья Георгиевна
18 декабря 2024 г.