

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета НГУ.5.12.2.02  
Костроминой Светланы Николаевны  
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 улучшения качества жизни и сохранения когнитивного долголетия является одним из приоритетных направлений развития Российской Федерации. В фокусе внимания оказываются разные возрастные группы: от детей до пожилых людей, как и разные клинические кластеры, в том числе люди с ограниченными возможностями здоровья. Сохранность их высших психических функций во многом зависит от системы реабилитации, основанной на доказательных программах медицинской, нейропсихологической и психологической помощи. Между тем, трудности создания таких программ длительное время сопровождалась ограниченностью инструментальных средств диагностики когнитивных функций, позволяющих объективно оценить состояние мозговой активности. Современные методы неинвазивных исследований функциональной активности мозга при решении разных типов задач позволяют решить эту проблему и перейти к созданию адресных программ нейрореабилитации для пациентов, страдающих серьезными когнитивными нарушениями. Решению именно этой значимой проблемы посвящено диссертационное исследование Костанян Дарьи Георгиевны. В центре внимания диссертационного проекта девочки в возрасте от 3 до 17 лет, страдающие тяжелым наследственным психоневрологическим заболеванием – синдромом Ретта, который сопровождается нарушением двигательной активности и регрессом речи, приводящим к умственной отсталости. Ранняя диагностика этого заболевания способствует быстрому вовлечению пациентов в лечебный процесс и программы реабилитации. Однако, ключевой проблемой остается отсутствие маркеров, которые бы в раннем возрасте указывали на развитие заболевания и его интенсивность. При этом имеющиеся серьезные проблемы с целенаправленными двигательными актами у пациентов с синдромом Ретта становятся серьезным препятствием, не позволяющим использовать стандартные психодиагностические инструменты для оценки их когнитивных функций. В данном случае таковыми могут стать так называемые нейромаркеры, позволяющие оценить специфику протекания когнитивных процессов, их динамику и дефицитность в раннем возрасте без активного участия в диагностической пробе самого

пациента. Поиску, описанию и доказательству таких нейромаркеров у девочек с синдромом Ретта и посвящено диссертационное исследование Костанян Д.Г.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Работа опирается на современные нейрофизиологические методы (электроэнцефалография, вызванные потенциалы), а также на использование машинного обучения для анализа данных. Автор значительное место уделяет обоснованию выбранной парадигмы. В частности, подробно раскрыто, почему в качестве нейромаркеров используются слуховые компоненты N1 и P2 – они представляют собой разные этапы обработки информации (раннее сенсорное декодирование и последующую более сложную когнитивную обработку). Их амплитуда отражает специфичность реакции и подчеркивает динамику освобождения нейронов от адаптации к стимулу, которая необходима для выделения звуковых единиц из потока слуховой информации. Изменения в распаде следа отражают особенности когнитивной обработки информации и, следовательно, могут служить нейромаркерами возникающего когнитивного дефицита или нарушения. Выбор методов, включая использование высокочастотной стимуляции и анализа кратковременной стимул-специфической адаптации, обоснован и позволяет получить значимые научные результаты

Обработка данных опирается на исследования с аналогичными экспериментальными дизайнами, выполненными на разных возрастных группах и опубликованными в высокорейтинговых журналах. Процесс предъявления стимулов подробно описан, как и количественные критерии оценивания (количество правильно обнаруженных различий, ложных тревог, пропусков, отрицаний). Подобрана релевантная теоретическая основа для анализа эмпирических данных (теория обнаружения сигналов), а также версия (непараметрическая) для оценки чувствительности различий. Использование дисперсионного анализа с повторными измерениями учитывало два ключевых фактора тип стимула и наличие процесса тетанизации в трех модифицированных парадигмах, что также уменьшило вероятность ошибок при обработке данных.

### **Научная новизна работы**

Работа демонстрирует новые уникальные результаты, включая:

1. Описание эффектов долговременной потенциации на восприятие слуховой информации на нейрофизиологическом и поведенческом уровне.

2. Характеристику механизмов стимул-специфической адаптации у детей с синдромом Ретта.

3. Впервые прослежена возрастная траектория развития стимул-специфической адаптации от детского возраста до взрослого состояния.

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

Теоретическая значимость работы заключается в расширении знаний о нейрофизиологических механизмах, лежащих в основе когнитивных функций, и их нарушений. Диссертация демонстрирует, как процессы кратковременной и долговременной пластичности связаны с когнитивным развитием. Одной из значимых задач исследования выступала верификация результатов исследования нейрофизиологических маркеров N1 и P2, полученных в других работах (задержка в латентности компонента P2, сохранение воспринятого стимула в течение более короткого времени и его исчезновение с увеличением интервала между стимулами) на более широкой возрастной выборке, позволяющей оценить траекторию развития стимул-специфичной адаптации при синдроме Ретта при расширении диапазона между стимулами на большем числе каналов. Полученные результаты уточняют и расширяют имеющиеся в литературе данные о неспецифичной возрастной динамике нейрофизиологических характеристик обработки слуховой информации у детей с синдромом Ретта.

Использование алгоритмов машинного обучения для оценки выявляемости синдрома Ретта на основе нейромаркеров может использоваться в клинической практике при работе с детьми, имеющими речевые и двигательные нарушения, а также для ранней диагностики, когда поведенческие проявления еще незаметны.

Полученные данные о сохранности компонентов N1 и P1 в группе с синдромом Ретта и более выраженная дефицитарность (сниженность) для компонентов N2 и P2 (снижение амплитуды, большая латентность) свидетельствуют о сложностях с когнитивной обработкой (процессами консолидации, торможением нерелевантной информации, категоризацией и т.д.) слуховых стимулов и могут рассматриваться как надежные нейромаркеры при распознавании когнитивных проблем у детей с синдромом Ретта. Как дополнительный диагностический фактор может учитываться возраст (отсутствие уменьшения латентности P1 и задержка латентности N1 у девочек с синдромом Ретта). Нетипичная возрастная динамика (стагнация) компоненты P2N1, уменьшение латентности компонентов P1 и N2 и др. служат важным диагностическим критерием при оценке степени пластичности мозга при синдроме Ретта. Полученные результаты имеют потенциал для внедрения в образовательные программы и разработки новых терапевтических подходов.

**Степень достоверности результатов проведенных исследований.** Для доказательства выдвинутых положений и обоснования дизайна исследования Костанян Д.Г. опирается на данные исследований, показывающих возрастную специфику созревания слуховой коры. Имеющиеся в литературе данные показывают, что в разные возрастные периоды присутствуют специфичные реакции на слуховые стимулы, позволяющие оценить особенности когнитивного развития ребенка (например, слабая выраженность компонента N1 у детей до 6-9 лет, формирование связей между различными частями коры до 11-12 лет и т.д.). Сформированная репрезентативная выборка участников, включающая как нейротипичных взрослых и детей, так и пациентов с синдромом Ретта, дала возможность получить надежные результаты для каждой исследуемой группы. Описанная в работе возрастная динамика созревания слуховой коры объясняет диапазон выборки – от 3 до 17 лет, что позволяет автору работы проследить вариативность стимул-специфичной реакции на слуховые стимулы сообразно нормотипическим возрастным данным. Использование 3 групп: здоровых молодых людей, нормотипических детей и детей с синдромом Ретта создали условия для доказательного сравнительного анализа стимул-специфичных реакций и выделения нейромаркеров, указывающих на нарушение когнитивной обработки слуховой информации. Значимым фактором для доказательства полученных результатов стало выделение двух групп испытуемых с синдромом Ретта (с выраженными и невыраженными компонентами ВП), и сходная процедура дифференциации в группе испытуемых без синдрома Ретта.

Все процедуры соответствовали международным стандартам научных исследований, а использование современных методов регистрации и анализа нейрофизиологических данных гарантировало высокую точность измерений. Отдельно стоит отметить использование разнообразных моделей машинного обучения при обработке данных, что позволило автору выбрать наиболее эффективную, а также определить сеть параметров, которые позволяют успешно диагностировать синдром Ретта при различных комбинациях нейромаркеров и при разных вычислительных алгоритмах. Костанян Д.Г. четко определяет ограничения своего исследования (исключение из анализа значительной части участников с синдромом Ретта без выраженных вызванных потенциалов), подтверждая их результатами, полученными в других работах на эту тему.

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

Основные результаты диссертации апробированы и опубликованы в высокорейтинговых российских и международных научных изданиях. Исследование

представлено в рецензируемых журналах, входящих в базы данных Scopus и Web of Science и перечень ВАК. Это подчеркивает не только значимость работы, но и ее соответствие высоким требованиям к международным научным исследованиям. Результаты апробированы на ключевых международных научных мероприятиях. Участие в таких конференциях свидетельствует о высоком уровне работы и её значимости для мирового научного сообщества. Публикации в международных журналах и выступления на престижных научных конференциях подтверждают качество проведенного исследования и его актуальность.

### **Структура диссертационной работы.**

Структура диссертации Дарьи Георгиевны Костанян четко продумана и соответствует требованиям к научным работам. Работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы и приложений. Каждая из частей логически связана с предыдущей, что способствует последовательному раскрытию темы исследования.

Введение четко формулирует актуальность темы, научную новизну, цель и задачи исследования. Указаны теоретическая и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит подробный литературный обзор. Автор рассматривает современные подходы к изучению механизмов пластичности мозга, включая долговременную потенциацию и стимул-специфическую адаптацию. Особое внимание уделено исследованиям, посвященным особенности обработки информации при синдроме Ретта, что подчеркивает актуальность и новизну выбранной темы.

Вторая глава посвящена описанию методики исследования. Представлены параметры используемого оборудования, экспериментальные парадигмы, а также методы обработки данных и статистического анализа. Все методы описаны с достаточной детализацией.

Третья глава излагает результаты исследования. Выводы подтверждены графиками, таблицами и иллюстрациями, которые наглядно демонстрируют полученные результаты. Анализ проведен с учетом специфики каждой группы участников.

Четвертая глава включает обсуждение результатов, где они соотносятся с актуальными исследованиями и теориями. Автор предлагает интерпретацию выявленных эффектов, что подчеркивает высокий уровень научной проработки темы.

Заключение подводит итоги работы. Выводы сформулированы четко и логично, подчеркивая значимость проведенного исследования.

Содержание автореферата соответствует содержанию, основным положения и результатам диссертации.

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

Несмотря на высокую научную и практическую ценность работы, можно отметить несколько аспектов, которые требуют уточнения или представляют интерес для дальнейшего исследования:

1. 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.

2. 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?

3. Включение дополнительных поведенческих тестов помогло бы уточнить взаимосвязь между когнитивными изменениями и нейрофизиологическими процессами.

4. 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?

5. 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).

### **Заключение**

Диссертационная работа Костянян 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 кафедрой психологии  
личности факультета психологии,  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Санкт-Петербургский  
государственный университет» Доктор  
психологических наук  
по специальности 19.00.07. –  
«Педагогическая психология»

Светлана Николаевна  
Костромина



10 декабря 2024

**Сведения:**

Светлана Николаевна Костромина – доктор психологических наук по специальности 19.00.07. – «Педагогическая психология», профессор

**Адрес организации:**

Адрес: 199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Факультет  
психологии

Контактный телефон: +7 (812) 328–20–00

e-mail: [spbu@spbu.ru](mailto:spbu@spbu.ru)

ЛИЧНУЮ ПОДПИСЬ  
С. М. Костроминой  
ЗАВЕРЯЮ



ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА  
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОМ СПбГУ  
К. КОРЕЛЬСКАЯ

10.12.24.