

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ
МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ
И БИОФИЗИКИ»

Марк Борисович ШТАРК

*Главный научный сотрудник
Академик РАН, профессор
Заслуженный деятель науки РФ, лауреат
премии СМ СССР, премии Правительства РФ,
премии РАМН им. Н.И. Пирогова,
Председатель Президиума СО РАМН*

630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2
Тел.: (383)-335-95-58 (сл), -330-16-67 (д)
Факс: (383) 335-97-56, E-mail: mark@niimbb.ru
www.peoples.ru/science/biology/mark_shtark

FEDERAL STATE BUDGET
SCIENTIFIC ORGANIZATION
«THE INSTITUTE
OF MOLECULAR BIOLOGY
AND BIOPHYSICS»

Mark B. SHTARK

*Chief Research Associate
Academician of the Russ.Acad.Sci.,
Professor*

2 Timakova Str., Novosibirsk 630117, Russia
Phone (383) 335-95-58 (office), 330-16-67 (appt)
Fax: (383) 335-97-56, E-mail: mark@niimbb.ru
www.peoples.ru/science/biology/mark_shtark

О Т З Ы В

официального оппонента М.Б. Штарка на диссертационную работу И.В. Тарасовой «Электроэнцефалографические корреляты когнитивных нарушений и их модификация у пациентов при коронарном шунтировании», представленной в диссертационный совет Д001.014.01 для соискания ученой степени доктора медицинских наук по специальности 19.00.02 – психофизиология

Широчайшее распространение показаний для коронарного шунтирования превратило вмешательство в индустрию. Вовлечение в эту, саму по себе не очень сложную процедуру, искусственного кровообращения, привело к появлению после- и интраоперационной неврологической и психиатрической симптоматики, в первую очередь, когнитивных нарушений (КН) широкого диапазона и различной степени тяжести. Особенно важны, как это следует из целевой литературы, КН, приводящие к расстройствам памяти и управленческих (поведенческих) функций.

Естественно возникает социальная потребность (обычно КН встречаются у работоспособного возрастного контингента) в поиске объективных критериев функций головного мозга, что проще всего связывается со сферой возможностей ЭЭГ. Сразу хочу обсудить с коллегами и соискателем одно соображение, касающееся «степени» коррелированности ЭЭГ с КН, ее расширенного словаря, фольклорных способов

анализа ритмов и всего арсенала современных средств, позволяющих употребить существующие подходы и интерпретации к принципам «соподчинения» этих двух разных процессов (свойств мозга). Т.е. попытки найти адекватный коррелят к такому сложному психологическому феномену, каковым является когнитивный стиль. Это ставит перед соискателем дополнительные условия, связанные с существованием т.н. нейрокогнитивной сети. Все-таки самым главным, не до конца удовлетворенным, является вопрос об инструментарии (речь, прежде всего, об инструментарии интеллектуальном), адекватно используемом в сложной среде – когнитивность, когнитивный ресурс, своеобразие и многообразие его (ресурса) проявлений, с одной стороны. и феноменом электрической активности мозга (в виде ЭЭГ) – с другой. Может ли разрешить математическая обеспеченность ЭЭГ многообразные проявления когнитивного ресурса человека, найдя для всех его вызовов эквивалент или хотя бы тенденцию совпадений. Я надеюсь, что автор диссертации определил для себя границы возможного, ведь это основной вопрос работы, вынесенный в ее заголовок. Соискатель справедливо констатирует несоответствие важности проблемы КН при любых заболеваниях и глубиной их изученности, отсутствие адекватных измерительных технологий, позволяющих объективизировать эту патологию в условиях сложных вмешательств на сосудах сердца.

Обзор данных литературы (так лучше). Достаточно полно анализируются сведения, имеющие прямое отношение, в первую очередь, к возможностям и, естественно, характеру ЭЭГ-сопровождения. Анализ литературы с очевидностью демонстрирует явную недостаточность сведений о мозговых нарушениях, которые сопровождают КШ и ИК, что и мотивировало соискателя на диссертационное исследование. Обсуждая патофизиологическую сторону проблемы КН при КШ в состоянии ИК, автор не тешит себя надеждой легкого решения, а констатирует «многофакторность» и гетерогенность истории проблемы. Естественным образом приходит идея рассмотреть психофизиологическую сущность, привлекая ЭЭГ-технологии в надежде на получение неких новых сведений о феноменологии (механизме?) сцепления КШ-ИК и мозговой динамики, из близлежащих это наиболее своевременное решение. Как показывает результат, это умозаключение оказалось продуктивным.

Очень отрандно, что соискатель знаком с последней литературой, касающейся нейровизуализации. Было бы недурно в обзоре проблемы ЭЭГ-коррелятов подробнее остановиться на концепции нейросетей, являющейся трендом современной

психофизиологии и, в частности, когнитологии, более, чем иная другая свидетельствующей о функциональных анатомических коррелятах, полученных средствами фМРТ. Мне кажется, что в продолжении своей научной деятельности автору диссертации неизбежно придется погрузиться в эту проблематику.

Методология исследования диктовала необходимость проведения ЭЭГ-мониторинга *on line*, поэтому автор в дальнейшем использовал ритмический рисунок ЭЭГ на узловых этапах оперативного вмешательства. Здесь все по-честному. Жаль, что был проигнорирован гамма-ритм, более 30Гц. Сейчас появляются работы (СМ. Chen at al, Psychol., 2014, 97, 1-8), которые позволяют вводить в психофизиологическую линейку т.н. BOLD-зависимую ЭЭГ, т.е. ЭЭГ-«эпоху» во времени развития BOLD-эффекта. Исходя из разной постоянной времени, BOLD (гемодинамический ответ 7-8сек) и ЭЭГ (100мсек) возникает возможность в случае отсутствия фМРТ-ЭЭГ *on line* косвенно судить о локализации изменений на разных этапах исследований только через анализ электрической активности мозга. В приводимом примере речь идет как раз о BOLD-зависимом гамма-ритме. Т.е., другими словами, бимодальные фМРТ-ЭЭГ исследования создают т.н. ФГО-зависимые паттерны ЭЭГ, отражающие целую гамму когнитивных элементов поведения уже без непосредственного присутствия фМРТ, а только за счет производных ЭЭГ-вариантов.

Все это я напоминаю исключительно для увеличения разрешающей способности ЭЭГ вообще и в Вашем случае – в частности. И об этом я писал Вам в предварительном отзыве, призывая использовать т.н. «фольклорные» технологии оценки возможностей ЭЭГ, например, альфа-сегментный анализ (А.Я. Каплан и др.). Тогда кроме мало о чем говорящие изменения амплитуды и частоты ритма обогащаются новыми характеристиками: синхронностью нейронного ансамбля, крутизной фронтов колебаний, переходными параметрами и т.п. Возможности физиологической интерпретации возрастает ощутимо. Попробуйте сделать это после защиты, и Вы получите новые данные.

Желательно, проведя мета-анализ близких к теме диссертации работ, представить их данные в виде таблиц, тогда сразу станет ясно каков масштаб проблемы, пути ее развития, основные тенденции и место в этом всём соискателя. Простой перечень работ, выстроенных вне хронологии и вкладов коллег (иных авторов), не способствует спокойному восприятию. К тому же часто соискатель пользуется «шутками физиков» прошлого века, давно забытых профи – фамилии авторов разрывают текст, число их (цитируемых) возрастает, пока читатель доходит до

окончательного смысла (например, стр.10 от «диффузное увеличение»), он начинает лихорадочно вспоминать, с чего все началось.

Есть несколько замечаний, которые хотелось бы обсудить.

1. Одним из главных действующих лиц диссертации является тета-ритм. Сам по себе этот факт значительный, тем более что система генерации ритма очень хорошо описана и структурно доступна. Очень жаль, что соискатель не воспользовался этим дидактическим приемом, тогда можно было бы порассуждать относительно чувствительности к ишемии каждой из структур – дорсального и вентрального гиппокампа, системы мшистых волокон, наконец, септум. Т.е. мне не хватило чуть-чуть нейрофизиологического коррелята. И к тому же тета-ритм и его эволюция на разных этапах наблюдений описывается в терминах, мало что говорящих по существу. Непонятно, чем отличается «повышение» от «изменений».

Наконец, к этому же ряду замечаний, касающихся нейрофизиологической лексики. Соискатель в основном имеет дело с корковой поверхностью (со скальпом), которое обычно описывается в терминах зон Бродмана. Их много, о них довольно много написано, известно их физиологическое представление, клеточный состав, проекции функций. Мне кажется, что описание топологии в терминах «задние, передние, нижние» отделы лишают автора возможности обогатить свой (диссертационный, конечно) нейрофизиологический словарь. Тем более, что знание этих деталей, рационально используемых, должны свидетельствовать о проблемной осведомленности соискателя. Особенно необходимость в обозначениях зон Бродмана ощущается в связи с кластеризацией подэлектродной территории. По меньшей мере, возможно было бы обсудить взаимоотношения между зонами и созданными кластерами.

2. Очень уместны результаты регрессионного моделирования, не часто встречающегося в научной практике, эти процедуры сами по себе важны. Особенно, когда возникает необходимость оценить «цену» каждого регрессора, это позволяет получить наиболее интересные сочетания, имеющих значение или, наоборот, малозначащих параметров. Например, диабет, атеросклероз, образование в одной группе, а время реакции, степень поражения коронарных сосудов, мощностные характеристики ритмов ЭЭГ и т.п. – в другой. Мне понравилась эта технология моделирования. Странно, что соискатель не нашел этим результатам место в выводах. Именно с помощью моделей проще отвечать на постоянно возникающий вопрос при

обсуждении научного результата – что из того, что Вы утверждаете и чем «гордитесь», возможно было предвосхитить, не делая экспериментальных попыток?

Продолжая эти рассуждения, находишь такие заключения, которые *argiori* возможно было предугадать. Например: «Через 1 год после КШ обнаружено, что как в группе УКР, так и в группе без когнитивных нарушений наблюдалось улучшение когнитивного статуса, однако в группе УКР эти различия не достигали статистической достоверности, тогда как пациенты без предоперационного когнитивного расстройства демонстрировали статистически значимое улучшение показателя ККС ($p = 0,0007$)». Мне кажется, что так и должно быть. Или есть какие-то иные смыслы в таких ситуациях, которые попадают даже в выводы? Например, вывод первый – «На основе данных... принципиальная значимость атеросклероза в формировании когнитивных нарушений». А разве это не главное и очевидное показание для КШ?

Несмотря на мое желание где-то улучшить лексику и умозаключения автора диссертации, я очень позитивно оцениваю квалификационное исследование И.В. Тарасовой, и вот почему.

1) Впервые в нейрокогнитологии выбрана широко распространенная клиническая модель довольно сложной архитектуры – шунтирование сосудов сердца и искусственное кровообращение вместе, предъявляющая серьезные требования к деятельности мозга. Несмотря на «индустриальное» шунтирование, коронарные хирурги мало обеспокоены испытанием, которым подвергается когнитивная сфера пациента. Многообразие ее (*cognitio*) проявлений сегодня – тренд в нейронауках, требующий разнообразных инструментов с довольно высокими разрешающими свойствами. ЭЭГ – один из адекватных в этой проблемной области.

2) Соискатель располагает новым материалом для создания динамического функционального «атласа», позволяющего оценить физиологическую стоимость каждого из ближайших и, что очень важно, отдаленных периодов состояния когнитивного ресурса. Это совершенно новое добавление к хирургическому «мировоззрению», которое обычно мало обеспокоено состоянием познавательного ресурса пациентов. Важно, что нейрофизиологическое сопровождение, которое организовал и очень профессионально осуществил диссертант, несомненно, качественно меняло понимание хода и результата хирургического вмешательства.

3). И.В. Тарасова, видимо, будучи ограничена в выборе технологий, не смогла привлечь к исследованию нейровизуализационные методы, столь широко используемые сегодня в нейрокогнитологии. Однако соискатель предметно знаком с

этой линией развития, и ЭЭГ-феноменология, детально исследованная ею, существенно обогатит те знания, которые получены интраскопическими способами. Убежден, что продолжение своей работы соискатель видит в сопряжении ЭЭГ и МРТ-вариантов. Ее материал готов для такого продолжения.

Диссертационное исследование И.В. Тарасовой «Электроэнцефалографические корреляты когнитивных нарушений и их модификация у пациентов при коронарном шунтировании» содержит качественно новые знания для психофизиологии, сосудистой и нейрохирургии, являясь законченным научным исследованием, соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 N 335, предъявляемым к диссертационным работам, а ее автор заслуживает присвоения ему степени доктора медицинских наук.



М.Т. Штарк

Штарк

Личную подпись Штарк М.Т. заверяю

Начальник отдела кадров НИИМББ

"15" августа 2017 г. подпись



В. Мещеряков
Мещеряков В.В.