

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук Васильевой Любовь Николаевны на тему «Кодирование категорий социально значимых зрительных стимулов в вызванных потенциалах и нейронных ответах нижней височной коры макака» по специальности 03.03.01 - Физиология

Изучение нейрофизиологических механизмов обработки социально значимой информации, является одним из наиболее актуальных направлений исследования в современной нейрокогнитивной науке. Современная наука стирает грани между социальным и биологическим в человеке, демонстрируя существование специализированных нейрофизиологических механизмов, реализующих социальные аспекты поведения с одной стороны, и изменчивость биологических механизмов поведения в зависимости от социальных факторов – с другой. В связи с этим результаты диссертационного исследования Л.Н. Васильевой, посвящённого изучению нейрофизиологических механизмов обработки социально значимой информации у приматов, представляют безусловную ценность для продвижения в понимании фундаментальных закономерностей мозгового обеспечения сложных форм поведения животных и человека.

Значительная часть работы затрагивает и практические аспекты нейрофизиологических исследований, а именно методы длительной регистрации нейронной активности и определение критериев стабильного выделения ответов отдельных нейронов на внешние раздражители. Эта часть результатов диссертационного исследования имеет прикладное значение как для развития технологии нейрофизиологических исследований, так и для разработки новых методов реабилитации пациентов в неврологической практике.

Два этих аспекта исследования безусловно связаны, поскольку без уверенности в стабильном долговременном ответе нейронов на стимулы с

- определенными характеристиками невозможно было бы проведение основного исследования.

Работа Л.Н. Васильевой включает все предусмотренные в диссертационном исследовании разделы: введение, аналитический обзор, методическую главу, главу, в которой излагаются результаты исследования и главу, содержащую обсуждение результатов.

- Во введении формулируется проблема исследования и определяются его цели и задачи. Введение дает достаточно полное представление о методах исследования, и, что очень важно, его конкретных результатах и их новизне. Что касается задач работы, представляется, что в них было бы целесообразно указать, что критерии стабильной регистрации активности отдельных нейронов разрабатывались на основании исследования нейронов моторной коры при выполнении проекта по созданию интерфейса «мозг-компьютер». Моторная кора упоминается во введении только в методическом параграфе, и ее «появление» там кажется довольно неожиданным.

- К сожалению, уже во введении, и далее по всему тексту диссертации, включая аналитический обзор и методическую главу, недостаточно четко определены ключевые для данной работы понятия «Социально значимые стимулы», «Категории социально значимых стимулов», «Биологически значимые стимулы». Кроме того, не представлены конкретные категории используемых в данной работе социально значимых стимулов, что кажется было бы логичным, учитывая, что цель работы состоит в «исследовании представления информации о категориях социально значимых зрительных стимулов в вызванных потенциалах и нейронных ответах различных участков нижней височной коры макак-резусов». Это затрудняет понимание общей структуры стимульного материала и трактовки основных результатов исследования, возникают следующие уточняющие вопросы:

- - Различает ли автор категории «социально-значимые» и «биологически-значимые» стимулы. Если да, то, что является ключевым признаком «социально-значимого» стимула?

- Относятся ли изображения лиц обезьян разного возраста к социально-значимым стимулам? Если да, то почему исследование вызванных ответов на изображения лиц обезьян разного возраста выделено в отдельную задачу? (задачи 3 и 4)

➡ - Лица детенышей – это социально-значимые стимулы или биологически значимые? А возраст особи – это отдельная категория стимулов? (см. раздел «Теоретическая и практическая значимость исследования» во Введении)

Аналитический обзор представляет самостоятельную ценность, в нем представлены и соотнесены с задачами диссертационного исследования современные литературные данные о функциях нижневисочной коры и специализации ее различных зон при обработке лицевых паттернов, продемонстрирована иерархическая организация нейронных сетей этой корковой области. К безусловным достоинствам этой части обзора можно отнести включение в него данных об участии других корковых и глубинных структур мозга в обработке лицевых паттернов, что говорит о широте научных взглядов Л.Н. Васильевой и привлечении системного подхода к исследованию нейрофизиологических механизмов социального поведения на нейронном уровне. В обзоре также представлены данные о методах длительной регистрации нейронной активности и критериях определения стабильной активности отдельных нейронов. Общая структура обзора достаточна логична и сам обзор содержит много полезной информации по двум выше отмеченным проблемам, затронутым в диссертационном исследовании. Вместе с тем, к сожалению, в обзоре встречаются повторы, неожиданные отсылки к собственным исследованиям, включённым в диссертацию без ссылок на публикации (стр. 39 первый абзац). К непринципиальным недостаткам обзора следует отнести отсутствие в завершающей части логического перехода от анализа литературных данных к постановке основной проблемы исследования. Такой переход мог бы быть в разделе «Заключение» этой главы, однако, в представленном виде этот раздел скорее похож на аннотацию обзора.

Методическая глава чрезвычайно насыщена разнообразной информацией, что совершенно оправдано в данном высокотехнологичном исследовании нейронной активности. Однако логические и стилистические неточности этой главы затрудняют понимание текста и провоцируют уточняющие вопросы:

- Стр. 45 «выполнено усреднение ПД». Имеется в виду вычисление усредненной **формы ПД**?

- Стр. 45-46 «подстраивать веса отдельных нейронов в алгоритме, декодирующем управляющий сигнал для внешних устройств". Имеется в виду веса **нейронных элементов модели** искусственной нейронной сети (алгоритме)?

- Стр. 48 "Для построения ГМИ и вычисления расстояний между характеристиками распределений межимпульсных интервалов каждую запись разделяли на две части и сравнивали параметры разряда между ними». Почему так? Почему было недостаточно сравнивать параметры гистограмм межстимульных интервалов «заведомо разных нейронов», как это было в случае формы спайка?

- Стр. 50. "Внутри отдельного блока были стимулы одной из следующих категорий: лица, части тела, предметы или **никаких стимулов**." Неясно, что значит «никаких стимулов», животное продолжало фиксировать взор на точке в центре экрана после 500 мс?

- Стр. 52-56. На этих страницах в таблице приведено описание наборов изображений, которое, к сожалению, не дает четких представлений о том, как делились эти изображения на категории, и **каков был порядок использования различных категорий изображений в ходе эксперимента**. Также непонятно, каковы были критерии выбора именно этих наборов изображений и почему их было так много (наборов).

- Стр. 56. Указаны две разные длительности предъявления стимулов из двух разных наборов (328 мс и 300 мс), при этом говорится, что интервал между предъявлениями стимулов был стабильным (каждые 700 мс), а межстимульный интервал составлял 400 мс во всех случаях. При разной длительности самих стимулов это невозможно. В случае длительности предъявления стимула 328 мс,

интервал между стимулами был меньше? Какие длительности стимулов использовались в других наборах?

- Стр. 56. "Каждый стимул предъявляли животному 25-35 раз в день в течение 2 и более дней подряд. Некоторые наборы изображений предъявляли в течение лишь одной сессии регистрации сигнала". Одна сессия, это что? Одна сессия могла длиться 2 дня и более? На стр. 65 сказано, что одна сессия длилась 1 день. Нет ли в этих двух фразах на стр. 56 противоречия?

- Стр.64. «Для того, чтобы установить линейную зависимость между амплитудой выбранного компонента и параметрами зрительного стимула, решено было **использовать двухфакторный дисперсионный анализ**». Обычно для установления линейной зависимости между переменными используется регрессионный анализ. С чем связано использование с этой целью дисперсионного анализ? При чем для того, чтобы его использовать еще пришлось применять процедуру случайных перестановок.

Почему дисперсионный анализ одного из компонентов зрительного ВП применяется только к одному из наборов стимулов?

В **Главе 3** представлены результаты исследования в соответствии с двумя основными задачами работы: разработкой методики стабильной регистрации отдельных нейронов (раздел 3.1) и исследованием специфики изменений фокальных потенциалов нижневисочной коры (раздел 3.2.) и реакции нейронов нижневисочной коры (раздел 3.3). при использовании различных категорий социально-значимых зрительных стимулов Результаты в разделе 3.1. описаны подробно, хорошо иллюстрированы и не вызывают сомнений в их достоверности.

Несколько затрудняют оценку результатов стилистические неточности, повторы и не всегда понятное употребление терминов, которые в экспериментальной науке имеют устоявшееся содержание. Например, термин «сессия». К сожалению, с самого начала знакомства с результатами вновь возникает уже заданный выше вопрос: какая процедура имеется в виду, когда автор использует слово «сессия»? Один непрерывающийся эксперимент с определенным набором стимулов, один экспериментальный день, серия экспериментов с определенными задачами в

течение нескольких дней или просто то время, когда включали прибор и регистрировали нейронную активность, и к структуре эксперимента это слово не имеет отношения? Более существенное замечание касается изложения результатов исследования стабильной регистрации нейронной активности в моторной коре (раздел 3.1.2.). Относительно самих критериев стабильной регистрации, разработанных в данном исследовании, в этом разделе ничего не сказано, но есть критика критериев, представленных в литературе (см. стр. 75). Сами же критерии описаны в методической главе. Было бы целесообразно в той части диссертации, которая посвящена применению разработанных критериев стабильности, дать ссылку на соответствующий методический раздел и показать уже на конкретных данных преимущество разработанных критериев. В этом смысле анализ стабильной регистрации нейронной активности в нижневисочной коре (раздел 3.1.3) представляется более удачным.

При знакомстве с разделом 3.2.1. возникают некоторые уточняющие вопросы: почему при анализе возможной зависимости вызванной активности нижневисочной коры от физических параметров стимуляции (яркости и контраста) при использовании разных наборов стимулов упоминаются фрагменты ВП, выделенные на разных основаниях? Так, на стр. 84 указано, что

«Регрессионный анализ был проведен для первых двух главных компонент ВП (*временные параметры не указаны*), зарегистрированных в ответ на наборы стимулов Inv и объединенный АВ. Аналогичный анализ был проведен для амплитуды компонента, усредненного по интервалу 135-145 мс, у ВП обезьяны S в ответ на стимулы набора С». Здесь было бы целесообразно указать временные интервалы ВП, выделенные на основе метода главных компонент, иначе не ясно, можно ли утверждать, что для разных наборов стимулов оценивалась зависимость от физических параметров одних и тех же параметров вызванной активности.

Наиболее значимые и новые результаты представлены в разделе 3.2.2, который посвящен анализу специфичности вызванной активности нижневисочной коры при использовании разных категорий социально-значимых стимулов. Этот раздел содержит изложение нескольких этапов исследования, в которых использовались

разные наборы стимулов и разные статистические процедуры. Первый этап был направлен на анализ избирательности реакции нижневисочной коры на изображения обезьян своего и чужого вида, а также более детальный анализ специфичности вызванных ответов на другие социально значимые параметры (например лица, группы, лица детенышей, различные формы социального взаимодействия между особями). На этом этапе исследования основным инструментом анализа специфичности вызванной активности на разные категории стимулов была статистическая оценка сходства ВП внутри и между категориями на основе корреляционного анализа. В целом результаты этого этапа исследования убедительно показывают, что несмотря на индивидуальные различия, активность нейронных сетей нижневисочной коры макаков специфична по отношению к разным категориям социально-значимых стимулов. Наиболее отчетливо различаются изображения обезьян своего и чужого вида, а также изображения лиц от изображений других категорий. На втором этапе исследования специфичности ВП по отношению к разным социально-значимым параметрам изображений был предпринят кластерный анализ всей совокупности вызванных ответов на стимулы из другого набора, заведомо содержащего стимулы разных категорий (груминг, агрессия, игра, группа обезьян, спаривание, детеныш, играющие животные, прячущиеся животные). Процедуру кластеризации предваряли определением оптимальных для нее характеристик ВП с помощью метода главных компонент. Сопоставление корреляционного и кластерного анализа ВП позволило обнаружить, что нейронные сети нижневисочной коры наиболее избирательно реагируют на изображения лиц. На следующем этапе был проведен более подробный анализ вызванной активности на изображения лиц обезьян разных возрастов, при этом использовался специальный набор стимулов, в котором варьировали не только возраст, но и размер изображений. На этом этапе исследования для оценки влияния возраста и размера изображений использовался дисперсионный анализ с предварительной рандомизацией данных. Представляется, что построение этой части главы 3 по «историческому» принципу, следующему внутренней логике самого исследования, требует более

четкого изложения целей и задач исследования в целом и каждого этапа в отдельности, включая обоснования применения на каждом этапе новых наборов стимулов и использования различных статистических процедур. В разделе 3.3. представлены результаты исследования избирательности нейронной активности при предъявлении стимулов из различных наборов (тех же, что использовались на разных этапах исследования ВП). В целом убедительно показана стабильная селективность ответов нейронов на различные категории стимулов. При этом однозначного совпадения с селективностью ВП на отдельные категории стимулов из разных наборов не обнаружено.

Обсуждению результатов исследования посвящена глава 4. Она построена в виде отдельных параграфов в соответствии с разделами главы 3. Обсуждению первой части исследования – анализу результатов стабильной регистрации (разделы 4.1, 4.2) уделено в главе 4 чуть больше 2 -х страниц, при этом ничего не сказано о преимуществах тех критериев стабильности, которые предлагаются в данном исследовании. Раздел 4.3. посвящен обсуждению результатов анализ вызванных фокальных потенциалов в нижневисочной коре. Литературные данные об использовании анализа ВП у человека при этом уместились в 3 строчки, в которых говорится об использовании ВП в нейрохирургической клинике.

Непонятно зачем вообще нужно было об этом упоминать, тем более в обсуждении, поскольку содержание последующего текста никак с фразой «Метод ВП используется в клинике и в фундаментальной науке для исследования мозга человека» не связано. В целом обсуждение результатов анализа ВП очень неровно. Более или менее подробно (с анализом более чем одного источника) обсуждаются результаты сравнения ВП на лица обезьян и «другие категории» стимулов, а именно последовательность реактивности ответов различных зон нижневисочной коры на изображения лиц. Сопоставляя свои данные с литературными автор диссертации констатирует несовпадение с известными представлениями об иерархии зон нижневисочной коры и делает вывод о том, что такое расхождение связано с тем, что сигналы в более высокоорганизованные зоны приходит не из корковых зон, а из подкорковых образований, а именно из

подушки зрительного бугра и миндалины. Такой вывод совпадает с современными представлениями о роли мозговых систем эмоционально-мотивационной регуляции в зрительном восприятии, особенно когда это касается социально-значимой информации. Вместе с тем эта часть трактовки результатов и обсуждения требует разъяснений:

- Можно ли судить о порядке вовлечения различных зон коры в процесс обработки информации, если активность отдельных зон регистрируется у разных животных?

- Как согласуется вывод об участии миндалины и других подкорковых структур в ответе нейронов нижневисочной коры на лицевые паттерны со следующим утверждением в конце данного раздела обсуждения:

«Из анализа наших данных мы можем сделать вывод, что на уровне нижней височной коры **эмоциональный аспект обработки зрительной информации отсутствует**. В наборе стимулов с 8 категориями присутствовали стимулы, изображающие агрессию и спаривание, — изображения, потенциально значимые для макаков. Так как мы не получили значимой разницы между зрительными вызванными потенциалами на эти изображения по сравнению с другими категориями с социальным содержанием (игрой, группой обезьян и т.д.), то, по всей видимости, обработка эмоциональной информации осуществляется не в нижней височной коре». Это утверждение противоречит не только собственным выводам, представленным выше по тексту, но и литературным данным (в частности фМРТ исследования мозга человека) об активации лимбических структур при восприятии социально-значимой информации, в том числе и при восприятии лиц.

К сожалению, на анализ селективных свойств нейронов нижней височной коры (раздел 4.3.4) отведено всего менее 1 стр. обсуждения, и здесь цитируется всего 4 работы, одна из которых – классическая книга Конорского, а еще две работы трудно назвать современными. В целом обсуждение не является сильной стороной данного диссертационного исследования. В отличие от обсуждения, заключение написано четко, достаточно логично и ясно.

Сделанные замечания не умаляют значимости и новизны результатов чрезвычайно насыщенного и многотрудного диссертационного исследования Л.Н. Васильевой. Не вызывает сомнения достоверность результатов, обоснованность выводов и основных положений, выносимых на защиту. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом им. М.В. Ломоносова к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.03.01 – Физиология (по биологическим наукам), а также критериям, определенным п.п. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова. Соискатель Любовь Николаевна Васильева заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – Физиология

Доктор биологических наук (специальность 03.00.13 – физиология),
профессор, зав. лабораторией нейрофизиологии
когнитивной деятельности ИВФ РАО

Мачинская Р.И.

«25» апреля 2019 г.



Почтовый адрес: 119121, Москва, Погодинская ул. д. 8. корп. 2

Раб. телефон 499-245-04-33

Электронный адрес: [REDACTED]