

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.038.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА
БИОХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ ИМ. Н.М. ЭМАНУЭЛЯ РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 07 июня 2023 года № 1

О присуждении Филюшкиной Веронике Игоревне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Нейронные механизмы моторного контроля внешневызванных и самоинициируемых движений у пациентов с болезнью Паркинсона» по специальности 1.5.2. Биофизика принята к защите 23 ноября 2022 года (протокол заседания №12) диссертационным советом 24.1.038.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, по адресу: 119334, Российская Федерация, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4; приказ Министерства образования и науки №105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель – Филюшкина Вероника Игоревна, 9 ноября 1994 года рождения, в 2016 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "МИРЭА - Российский технологический университет" по специальности «Прикладная математика и информатика». С 1 октября 2018 года по 30 сентября 2022 года обучалась в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН) 03.01.02. –

биофизика (1.5.2. Биофизика).

Во время подготовки диссертации с 2016 года работает в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральном исследовательском центре химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук в лаборатории клеточной нейрофизиологии человека, в настоящее время в должности научного сотрудника.

Диссертация выполнена в лаборатории клеточной нейрофизиологии человека Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук.

Научный руководитель – кандидат биологических наук, **Седов Алексей Сергеевич**, ведущий научный сотрудник и исполняющий обязанности заведующего лабораторией клеточной нейрофизиологии человека Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Горкин Александр Георгиевич, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психофизиологии им. В.Б. Швыркова Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института психологии Российской академии наук;

Бондарь Игорь Вечеславович, доктор биологических наук, профессор РАН, директор Нейрокампуса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации **дали положительные отзывы на диссертацию.**

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» в своем положительном

заклучении, составленном доктором биологических наук, профессором кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ Дубыниным Вячеславом Альбертовичем и утвержденном проректором, доктором физико-математических наук, профессором Федяниным Андреем Анатольевичем, указывает, что диссертация, несомненно, является актуальной, поскольку направлена на изучение патогенеза и возможных перспективных путей персонализации терапии одной из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний – болезни Паркинсона (БП). В отзыве подчеркнуто, что в результате проведенной работы автором показано, что самоиницируемые (СИ) и внешневызванные (ВВ) движения связаны с различными паттернами активности головного мозга; продемонстрирована гиперактивность путамена, в том числе его передних отделов, и билатерального таламуса у пациентов с БП; показано, что во время движений доминантной недоминантной рукой в группе БП по сравнению с контролем происходит снижение активности в соматосенсорной коре, первичной моторной коре, базальных ганглиях, островке; обнаружено, что часть пачечно-паузных нейронов характеризуется стабильными альфа- и бета-ритмами, коррелирующими с клиническими симптомами болезни Паркинсона; описана динамика нейронных реакций в субталамусе (STN) у пациентов, выполняющих двигательные тесты; впервые было показано, что реакции нейронов STN на самоиницируемые движения имели меньшую амплитуду и, как правило, угасали при повторном выполнении двигательных тестов. Работа выполнена на самом высоком и современном уровне с применением фМРТ, а также методов микро- и макроэлектродной регистрации нейронной активности мозга пациентов с болезнью Паркинсона. Достоверность полученных результатов достигается адекватной многоуровневой статистической обработкой – от усреднения и анализа реакций конкретных нейронов до межгруппового сравнения здоровых волонтеров и пациентов с болезнью Паркинсона. Полученные В.И. Филюшкиной данные имеют уникальный характер и заметно

расширяют имеющиеся в современной нейрофизиологии представления о функциональной организации данной области промежуточного мозга, свойствах входящих в ее состав нейросетей.

Диссертационная работа Филюшкиной В.И. представляет собой законченную научно-квалификационную работу и удовлетворяет требованиям, установленным пунктами 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 01 октября 2018 года № 1168, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Соискатель имеет 16 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 12 работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, цитируемых в Scopus, тезисы 12 докладов в сборниках трудов научных конференций, из которых 3 опубликованы в сборниках журналов первого квартиля.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

- 1) **Filyushkina V.** Hyperactivity of basal ganglia in patients with Parkinson's disease during internally guided voluntary movements / V. Filyushkina, V. Popov, R. Medvednik, V. Ushakov, A. Batalov, A. Tomskiy, I. Pronin, A. Sedov // *Frontiers in Neurology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 847.
- 2) **Filyushkina V.** Influence of Dominance on Human Brain Activity During Voluntary Movement in Parkinson's Disease / V. Filyushkina, V. Popov, V. Ushakov, A. Batalov, A. Tomskiy, I. Pronin, A. Sedov. // *Advances in Cognitive Research, Artificial Intelligence and Neuroinformatics : Advances in Intelligent Systems and Computing* / B. M. Velichkovsky [et al.] eds. – Cham : Springer International Publishing, 2021. – Vol. 1358. – P. 589-602.
- 3) **Filyushkina V.** Attenuation of neural responses in subthalamic nucleus during internally guided voluntary movements in Parkinson's disease / V. Filyushkina, E. Belova, S. Usova, A. Tomskiy, A. Sedov. // *Frontiers in Human Neuroscience*. –

На автореферат поступило **3** положительных отзыва: **1.** в отзыве д.б.н. **Базановой Ольги Михайловны**, главного научного сотрудника Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины” выражено пожелание учитывать индивидуальные частотные паттерны ЭЭГ и использовать конкретные частотные диапазоны, проявившие снижение или увеличение амплитуды при выполнении конкретного действия; **2.** отзыв д.б.н., профессора **Павленко Владимира Борисовича**, заведующего кафедрой общей психологии и психофизиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и образования Российской Федерации без замечаний; **3.** в отзыве д.б.н. **Левика Юрия Сергеевича**, главного научного сотрудника лаборатории нейробиологии моторного контроля Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук, в качестве замечания отмечено, что стоило бы чуть подробнее отразить содержание терминов «внешневызванные и «самоинициируемые» движения, указав, какие инструкции давались обследуемому.

В отзывах отмечено, что тема диссертации является актуальной и имеет важное прикладное значение для повышения эффективности хирургического лечения БП. Исследование Филюшкиной В.И. приблизило к пониманию анатомических субстратов и нейронных механизмов, лежащих в основе организации внешневызванных и самоиницированных движений. Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием высокоточных методов регистрации активности нейронов и структур головного мозга и с грамотным применением современных методов вариационной статистики.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации

обосновывается их специализацией по проблеме настоящей диссертационной работы и достижениями в области биофизики мозга, в том числе регистрации и изучения активности одиночных нейронов у животных, а также наличием публикаций в соответствующей сфере исследования, что позволяет им оценить научную и практическую значимость диссертации. Оппонент д.б.н. Горкин А.Г. является ведущим специалистом в области нейрофизиологических основ поведения и научения, изучения нейронной активности, а также острой и хронической регистрации импульсной активности нейронов. Оппонент д.б.н., профессор РАН Бондарь И.В. является ведущим специалистом в области изучения нейронных механизмов зрительного восприятия и регистрации нейронной активности методом хронических имплантаций множественных микроэлектродов в мозг. Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» является ведущим центром в области изучения двигательного контроля, том числе ЭЭГ-направленной нервно-мышечной стимуляции и аффективных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

доказана гиперактивность путамена, в том числе его передних отделов, и билатерального таламуса у пациентов с БП, которая может быть связана с механизмом компенсации нарушения сенсомоторного контроля у пациентов с болезнью Паркинсона;

предложена оригинальная научная гипотеза, заключающаяся в том, что внешневызванные движения являются короткими моторными программами, перезапускающимися с помощью внешнего стимула, а самоинициированные движения – это единая моторная программа, требующая включения обратной связи.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказано** участие субталамического ядра, как в запуске произвольного

движения, так и его контроле посредством обратной афферентации;

применительно к проблематике диссертации результативно использован принципиально новый комплексный подход с использованием нескольких методов оценки активности мозга пациентов (фМРТ, микро- и макроэлектродная регистрация);

изложены данные, свидетельствующие о том, что в контрольной группе существуют устойчивые различия в активности мозга между доминантной и недоминантной сторонами. Основное различие в локализации активированных областей наблюдается в базальных ганглиях и таламусе; в группе пациентов с болезнью Паркинсона движение доминантной рукой вызывало достоверно меньший объем активации первичной моторной коры М1, в контроле активация была одинакова;

изучена динамика нейронных реакций в субталамусе (STN) у пациентов, выполняющих двигательные тесты; выявлена гетерогенность этих реакций, которые различались как по знаку (активация либо торможение), так и по латентности ответа (опережение либо запаздывание). Существование опережающих фазических реакций предполагает, что субталамус может быть вовлечен в формирование двигательных программ, инициирование движений и даже в опережающие когнитивные аспекты двигательного контроля. В то же время тонические запаздывающие реакции указывают на вклад STN в афферентный моторный контроль.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

определены типовые реакции нейронов субталамического ядра; установлена связь пачечно-паузный паттерна нейронной активности, локализованного в дорсальных отделах субталамического ядра, с патологией;

представлены ключевые звенья системы моторного контроля, связанные с самоиницированными движениями и внешневызванными движениями.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ результаты получены на сертифицированном оборудовании с применением современных биофизических методов исследования, стандартных методик обработки результатов; показана воспроизводимость результатов; сформулированные в диссертации научные положения и выводы достоверны и полностью подтверждаются экспериментальными данными;

теория основывается на известных литературных данных о структуре мозга, функциональных связях мозга, существующих моделях двигательного контроля, патофизиологических моделях болезни Паркинсона и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе и обобщении результатов, полученных разными методами и на разных морфологических уровнях (макроуровень - функциональная МРТ, мезоуровень – локальных потенциалы, микроуровень – активность одиночных нейронов);

использованы авторские данные и данные, полученные и опубликованные другими исследователями, по рассматриваемой тематике;

установлено соответствие авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по активности мозга во время выполнения двигательных тестов;

использованы современные методики сбора, статистической обработки и анализа полученных данных и построения графиков, в том числе программа SPM12, написанная в программно-языковой среде Matlab, а также программы NeuroExplorer, Statistica и язык программирования R.

Личный вклад соискателя состоит в том, что все изложенные в диссертации результаты получены соискателем самостоятельно или при его непосредственном участии. Соискатель участвовал в разработке парадигмы исследования, получении фМРТ и электрофизиологических данных. Автор диссертационной работы внес основной вклад во все публикации, который состоял в изучении современного состояния исследований, проведении исследований, обработке данных, интерпретации полученных результатов,

формулировании выводов, подготовке их к публикации, а также представление результатов работы на научных конференциях.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Диссертация Филюшкиной В.И. «Нейронные механизмы моторного контроля внешневызванных и самоинициируемых движений у пациентов с болезнью Паркинсона» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, удовлетворяющую требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в пунктах 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года в редакции с изменениями, утвержденными Постановлениями Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 года, № 1168 от 01 октября 2018 года и № 426 от 20 марта 2021 года.

На заседании 7 июня 2023 года диссертационный совет принял решение: за диссертационную работу, посвященную изучению центральных нейронных механизмов моторного контроля и роли базальных ганглиев в организации самопроизвольных и внешневызванных движений у пациентов с болезнью Паркинсона, присудить Филюшкиной Веронике Игоревне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.5.2. Биофизика, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель
диссертационного совета, Д.Х.Н.



Трофимов А.В.

Ученый секретарь
диссертационного совета, К.Х.Н.

Мазалецкая Л.И.

07.06.2023 г.