

УТВЕРЖДАЮ:

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Федерального



исследовательского центра химической
физики им. Н.Н. Семенова Российской
академии наук

д.х.н., профессор В.А. Надточенко

«22»

2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского центра химической физики
им. Н.Н. Семенова Российской академии наук

Диссертация «Нейронные механизмы моторного контроля внешневызванных и самоиницируемых движений у пациентов с болезнью Паркинсона» выполнена Филошкиной Вероникой Игоревной в лаборатории клеточной нейрофизиологии человека Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН).

В ФИЦ ХФ РАН Филошкина В.И. работает с 05.09.2016 сначала в должности инженера-исследователя, затем младшего научного сотрудника, с августа 2022 по настоящее время в должности научного сотрудника ФИЦ ХФ РАН.

В 2018 году Филошкина В.И. окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» по специальности «Прикладная математика и информатика». С 01.10.18 по 30.09.22 обучалась в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук по специальности 03.01.02 – Биофизика (1.5.2. Биофизика).

Удостоверение №8 о сдаче кандидатских экзаменов выдано 12.09.2022 г. Федеральным исследовательским центром химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук.

Научный руководитель: кандидат биологических наук, Седов Алексей Сергеевич ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией клеточной нейрофизиологии человека Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук.

Научный руководитель назначен приказом №24А ИХФ РАН от 13 сентября 2018 г.

Тема диссертационной работы утверждена на заседании ученого совета отдела Динамики химических и биологических процессов от 27 декабря 2018 г., протокол №8.

По результатам рассмотрения диссертации «Нейронные механизмы моторного контроля внешневызванных и самоиницируемых движений у пациентов с болезнью Паркинсона» принято следующее заключение:

Актуальность работы

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний на сегодняшний день. Прогрессирование болезни приводит к сильному ухудшению качества жизни вплоть до инвалидизации. Основными клиническими симптомами болезни Паркинсона являются гипокинезия, ригидность, тремор покоя и постуральная неустойчивость. Эти симптомы принято считать следствием нарушения функционирования нейронных петель внутри базальных ганглиев, вызванного недостатком дофамина в черной субстанции. Считается, что дисбаланс активности базальных ганглиев приводит к нарушению планирования и инициации прежде всего самоиницируемых произвольных движений. При этом добавление внешнего стимула способствует облегчению запуска и реализации произвольных движений. Согласно данным нейровизуализации самоиницируемые произвольные движения осуществляются посредством внутримозговой петли, включающей базальные ганглии, таламус и моторную кору, в то время как движения, вызванные внешним стимулом, задействуют преимущественно мозжечково-таламо-кортикальные связи. Несмотря на большое количество исследований в данной области, нейронные механизмы моторного контроля этих движений и роль базальных ганглиев в их осуществлении остаются неизвестными, а данные - противоречивыми. Изучение механизмов моторного контроля внешневызванных и самоиницируемых движений является не только актуальной теоретической задачей, но и представляет важное прикладное значения для повышения эффективности хирургического лечения болезни Паркинсона методом стимуляции глубинных структур мозга (DBS).

Личный вклад диссертанта

Все изложенные в диссертации результаты получены соискателем самостоятельно или при его непосредственном участии. Филюшкина В.И. участвовала в постановке задач, разработке парадигмы исследования, получении данных на всех этапах работы. Автором диссертационной работы самостоятельно проводился поиск и анализ литературных данных, проведение исследований, обработка данных. Интерпретация полученных результатов и формулировка выводов исследования, подготовка их к публикации осуществлялись совместно с научным руководителем и другими соавторами публикаций. Соискатель внес существенный вклад в подготовку и публикацию результатов. Материалы диссертации были представлены автором в устных и стендовых докладах на российских и международных научных конференциях.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов

Достоверность результатов научных исследований и обоснованность сделанных выводов обеспечена использованием современных методов получения и анализа данных, также достоверность обеспечивалась статистической оценкой погрешности измерений и согласованием полученных результатов с литературными данными.

Научная новизна работы

1. Был применен комплексный подход для изучения механизмов моторного контроля самоиницированных и внешневызванных движений у пациентов с болезнью Паркинсона.
2. Применение функциональной МРТ, интраоперационной микроэлектродной и послеоперационной макроэлектродной регистрации, позволили изучить механизмы организации исследуемых движений в мозге на различных пространственно-временных масштабах.
3. Впервые была показана гиперактивность путамена, включая его передние области, и двустороннего таламуса у пациентов с БП при выполнении самоиницированных движений.
4. Были описаны типовые нейронные реакции субталамического ядра при реализации двигательных тестов у пациентов с БП.
5. Обнаружено затухание нейронных реакций и бета десинхронизации в субталамическом ядре у пациентов с БП при выполнении самоиницированных движений.

Полученные результаты, в ходе изучения влияния доминантности руки на активность мозга, можно рекомендовать в качестве методических указаний при планировании экспериментальных парадигм.

Ценность научных работ соискателя состоит в расширении и дополнении фундаментальных знаний о нейронных механизмах, вызывающих нарушение самоиницируемых движений при БП. Совокупность полученной информации может иметь прикладное значение для улучшения терапии болезни Паркинсона.

Кандидатская диссертация «Нейронные механизмы моторного контроля внешневызванных и самоиницируемых движений у пациентов с болезнью Паркинсона» соответствует требованиям, установленным пп. 9-11 и п. 14 "Положения о порядке присуждения ученых степеней" (Утверждено Постановлением Правительства России от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановления Правительства России от 21.04.2016 г. № 335 в редакции Постановления Правительства России от 20.03.2021 г. № 426).

Материалы и основные результаты диссертации достаточно полно изложены в 4 статьях в рецензируемых журналах, входящих в список ВАК и 12 тезисах докладов на российских и международных конференциях.

Перечень работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в журналах, включенных в перечень ВАК:

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. – Text: electronic // *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*. – 2022. – Т. 16. – С. 977784.
4. Belova E. M. Oscillations of pause-burst neurons in the STN correlate with the severity of motor signs in Parkinson's disease / E. M. Belova, V. I. Filyushkina, I. Dzhalongoniia, A. A. Gamaleya, A. A. Tomskiy, W.-J. Neumann, A. Sedov // *Experimental Neurology*. – 2022. – Vol. 356. – P. 114155.

Публикации в трудах конференций и съездов:

1. Filyushkina V. Rhythmic activity of subthalamic neurons during externally and internally generated movements in Parkinson's disease / V. Filyushkina, E. Belova, S. Usova, V. Popov, A. Tomskiy, A. Sedov // *MOVEMENT DISORDERS*. – WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA, 2020. – Т. 35. – С. S298-S299.
2. Filyushkina V. Beta synchronization of the subthalamic nucleus during self-initiated and externally generated movement in parkinsonian patients in OFF and ON states / V. Filyushkina, E. Belova, S. Usova, A. Tomskiy, A. Sedov // *MOVEMENT DISORDERS*. – WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA, 2021. – Т. 36. – С. S401-S401.
3. Filyushkina V. I. The significance of handedness for motor control in Parkinson's disease / V. I. Filyushkina, V. A. Popov, V. L. Ushakov, A. I. Batalov, A. A. Tomskiy, I. N. Pronin, A. S. Sedov // *Первый Национальный конгресс по когнитивным исследованиям, искусственному интеллекту и нейроинформатике. Девятая международная конференция по когнитивной науке*. – Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», . – Т. 1. – С. 119-121.
4. Filyushkina V. HP10: Alpha and gamma oscillations of the subthalamic nucleus during internally-guided and externally-triggered movements in parkinsonian patients / V. Filyushkina, S. Usova, A. Tomskiy, A. Sedov // *Clinical Neurophysiology*. – 2022. – Vol. 135. – HP10. – P. e4.
5. Filyushkina V. Brain activity during externally and internally guided movements in patients with Parkinson's disease / V. Filyushkina, V. S. Popov, V. Y. Ushakov, A. I. Batalov, A. A. Tomskiy, I. N. Pronin, A. S. Sedov // *FENS 2020 Virtual Forum – ScienceOpen Poster* – 2020.
6. Filyushkina V. Differences in rhythmic activity in the subthalamic nucleus during externally and internally generated movements in parkinson's disease / V. Filyushkina, E. Belova, A. Tomskiy, A. Sedov // *Neuroscience for medicine and psychology XVII international interdisciplinary congress neuroscience for medicine and psychology*. – LCC MAKSPress, 2021. – С. 391-392.

7. Filyushkina V. Differences in human brain activity during dominant and nondominant hand movements in normal state and parkinson's disease / V. Filyushkina, V. Popov, V. Ushakov, A. Batalov, A. Tomskiy, I. Pronin, A. Sedov // Neuroscience for Medicine and Psychology XV International interdisciplinary congress «Neuroscience for Medicine and Psychology». – LLC MAKS Press, 2019. – С. 428-429.
8. Филюшкина В. И. Изучение активности мозга при движении доминантной и недоминантной рукой у пациентов с болезнью Паркинсона / Филюшкина В.И., Попов В.А., Ушаков В.Л., Баталов А.И., Томский А.А., Пронин И.Н., Седов А.С. // Сборник трудов XXV ежегодной конференции ФИЦ ХФ РАН Секция «Динамика химических и биологических процессов», Москва. – 2020 – С. 95-101.
9. Филюшкина В. И. Различия активности мозга человека при выполнении движений доминантной и недоминантной рукой / Филюшкина В.И., Ушаков В.Л., Седов А.С. // Сборник трудов XXIV ежегодной научной конференции Института химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, секция "Динамика химических и биологических процессов", Москва. – 2019. – С. 50-55.
10. Филюшкина В. И. Определение различий активности мозга испытуемых во время выполнения автоматизированных и целенаправленных движений в норме и при болезни Паркинсона / В. И. Филюшкина, А. С. Седов, В. А. Попов, В. Л. Ушаков, А. И. Баталов, А. А. Томский, И. Н. Пронин // Химия, физика, биология: пути интеграции. Сборник тезисов докладов VI научной молодежной школы-конференции, Москва. – 2018. – С. 25-26.
11. Седов А.С. Различия активности мозга человека при выполнении целенаправленных и автоматизированных движений в норме и при паркинсонизме / Седов А.С., Филюшкина В.И., Попов В.А., Якунин С.Н., Ушаков В.Л. Баталов А.И., Томский А.А., Пронин И.Н. // Сборник трудов XXIII ежегодной научной конференции Института химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, секция "Динамика химических и биологических процессов". Москва. – 2018. – С. 35-39
12. Филюшкина В. И. Влияние доминантности руки на активность мозга при движении в норме и при болезни Паркинсона / В. И. Филюшкина, В. А. Попов, В. Л. Ушаков, А. И. Баталов, А. А. Томский, И. Н. Пронин, А. С. Седов // Сборник тезисов докладов VII научной молодежной школы-конференции Химия, физика, биология: пути интеграции/УДК 50(063) ББК ISBN 978-5-4465-2261-3. – СМУ ИХФ РАН, 2019. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук (ИХФ РАН). Россия, Москва, 2019. – С. 90-90.

Апробация работы

Результаты работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: MDS Virtual Congress 2021; MDS Virtual Congress 2020; FENS Virtual Congress 2020; ECCN 2021 mini - Congress; XV Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, (2019); XVII Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, (2021); I Национальный Конгресс по когнитивным исследованиям, искусственному интеллекту и нейроинформатике (2020); XXV Ежегодная конференция ФИХ ХФ РАН секция «Динамика химических и биологических процессов», Москва (2020); XXIV Ежегодная конференция ФИЦ ХФ РАН секция «Динамика химических и биологических

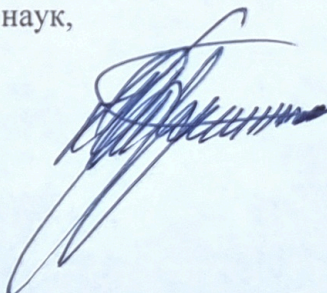
процессов», Москва (2019), XXIII ежегодная научная конференция Института химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, секция "Динамика химических и биологических процессов, Москва (2018).

Оценка выполненной работы

Диссертация Филюшкиной В.И. является завершенным, самостоятельным научно-квалификационным исследованием. Автором выполнено значительное по объему оригинальное исследование нейронных механизмов моторного контроля внешневызванных и самоиницируемых движений у пациентов с болезнью Паркинсона. Результаты работы проанализированы современными методами и обобщены. Представленная диссертация является актуальной, логически завершенной научной работой. Полученные автором результаты являются принципиально новыми и важными для науки и практики. Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Заключение принято на заседании расширенного семинара по биофизике ФИЦ ХФ РАН 21 сентября 2022 г. Присутствовало на заседании 20 человек, из них 3 доктора и 3 кандидата наук по специальности 1.5.2. Биофизика. Результаты голосования: «за» – 20 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 3 от 21 сентября 2022 г.

Председатель семинара:
доктор физико-математических наук,
руководитель отдела
строения вещества

 Крупнянский Юрий Федорович