

УТВЕРЖДАЮ

Проректор

МГУ имени М.В.Ломоносова



А.А. Федянин

16 мая 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

На диссертацию Филюшкиной Вероники Игоревны

«Нейронные механизмы моторного контроля внешневызванных и самоиницируемых движений у пациентов с болезнью Паркинсона»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.2 – Биофизика

Актуальность темы исследований. Нейродегенерации (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона и некоторые другие) являются важнейшей группой заболеваний ЦНС, актуальной как с точки зрения профилактики и лечения, так и с позиций исследования фундаментальных процессов старения мозга. По статистике, у каждого второго долгожителя (возраст более 90 лет) обнаруживаются симптомы той или иной нейродегенерации, как правило, обусловленной внутриклеточным накоплением «дефектных» белков (паркина, синуклеина, тау-белков и т.д.). Болезнь Паркинсона занимает в этом ряду очень значимое место, что обуславливает актуальность изучения ее патогенеза и возможных

перспективных путей медикаментозной коррекции. Большинство фундаментальных исследований проводится на экспериментальных животных, например, с применением фармакологических нейротоксических моделей. При этом специфика заболевания, затрагивающего значительное количество тормозных нейрональных контуров базальных ганглиев, такова, что далеко не все его аспекты можно оценивать на грызунах и даже на обезьянах. Это определяет особую значимость исследования Филюшкиной В.И., базирующегося на клиническом материале – в том числе, данных, полученных непосредственно во время нейрохирургических операций (импульсная активность одиночных нейронов субталамуса), в послеоперационном периоде (суммарная активность субталамических структур), а также фМРТ – функциональной магнитно-резонансной томографии. В последнем случае проводилось сравнение активности различных структур головного мозга у здорового контроля и пациентов с болезнью Паркинсона. Это, в свою очередь, позволило соискательнице выйти за рамки исследования только патологических процессов и в ходе работы анализировать глобальные алгоритмы организации автоматизированных и произвольных движений в головном мозге. Основной акцент сделан на субталамусе – структуре, более древней задачей которой является запуск и тоническое управление локомоцией; в процессе эволюции теплокровных субталамус становится центром, регулирующим общий уровень активности стриатума (скорлупы и хвостатого ядра). Это, в свою очередь, означает важный вклад субталамуса в запуск самых разным моторных программ, в том числе наиболее сложных (например, речедвигательных). 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.

Цель диссертационной работы заключалась в изучении центральных нейронных механизмов моторного контроля, а именно роли базальных ганглиев (прежде всего, скорлупы), субталамуса и вентрального латерального ядра (VL) таламуса в организации самоинициированных и внешневызванных движений у человека.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

(1) картировать с применением функциональной магнитно-резонансной

томографии ключевые звенья системы моторного контроля, участвующие в самоинициированных и внешневызванных движениях в норме и при болезни Паркинсона; (2) исследовать влияние доминантности руки на активность мозга во время выполнения движений (сжатие руки в кулак, расслабление руки) в норме и при болезни Паркинсона; (3) изучение нейронных механизмов передачи моторных сигналов в субталамическом ядре у пациентов с болезнью Паркинсона.

Основное содержание работы. Диссертационная работа Филюшкиной Вероники Игоревны построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов фМРТ-исследования и их обсуждения. Затем представлены результаты микро- и макроэлектродной регистрации активности нейронов и нейросетей субталамуса, соответствующее обсуждение, общее заключение, обобщение результатов и выводы, благодарности, список сокращений и условных обозначений. Завершает диссертационную работу список цитированной литературы, включающий 154 публикации, а также два приложения – клинические данные пациентов с болезнью Паркинсона и локализация активированных в ходе фМРТ-исследований областей мозга. Общий объем работы – 122 страницы; текст содержит 25 иллюстраций.

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, убедительно и аргументировано изложен выбор основного направления исследования, использованных автором экспериментальных методов и способов анализа полученных данных. Кроме того, раскрыта научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы по исследованию нейронных механизмов моторного контроля внешневызванных и самоинициируемых движений у пациентов с болезнью Паркинсона (БП), а также в норме; представлена апробация результатов на научных конференциях и конгрессах.

Глава 1 (обзор литературы) носит аналитический характер и состоит из четырех разделов. Первые два раздела содержат исторические и современные данные о симптомах и патогенезе болезни Паркинсона (прежде всего, роли компактной части черной субстанции и дофаминергических проекций в стриатум); информацию о терапии данного заболевания, фармакологических и хирургических способах коррекции. В последнем случае речь идет не только о деструкциях, но также о DBS-технологиях, в том числе высокочастотной стимуляции субталамуса. Два следующих

раздела обзора литературы посвящены описанию вклада различных мозговых структур в реализацию двигательного контроля. Основное внимание, в связи с целью работы, Филюшкина В.И. обращает на базальные ганглии и связанные с ними центры: различные зоны лобной коры, таламические ядра, субталамус (лимбическую, ассоциативную и моторную области). Обзор демонстрирует высокую компетентность автора в избранной сфере. Опираясь на многочисленные научные публикации, соискательница подчеркивает актуальность изучения механизмов моторного контроля на уровне стриатума. Полученные результаты имеют важное прикладное значение для разработки методов DBS-стимуляции с учетом индивидуальных особенностей активности целого мозга (фМРТ) и отдельных нейронных популяций у пациентов с болезнью Паркинсона.

В главе 2 представлены материалы и методы, применяемые автором работы. Из данного раздела следует, что исследование выполнено на самом высоком и современном методологическом уровне. Не имеющее аналогов, по сути – уникальное комплексное использование нескольких методов оценки активности мозга пациентов (фМРТ, микро- и макроэлектродная регистрация) обеспечивает надежность и достоверность итоговых результатов и заключений. Описаны также статистические методы обработки и анализа полученной информации.

Результаты экспериментов, их обсуждение представлены в главах 3 и 4. В главе 3 показано, что самоиницируемые (СИ) и внешневызванные (ВВ) движения связаны с различными паттернами реагирования головного мозга. Обнаружены различия в локализации и размерах кластеров активации при выполнении ВВ и СИ двигательных тестов в норме. Автор наблюдала двустороннюю активацию SMA, играющей важную роль в инициации движения. Эти результаты хорошо согласуются с исследованиями, в которых показано, что амплитуда локальных потенциалов, связанных с преддвигательными событиями (ERP), а также количество активных нейронов в дополнительной моторной области (SMA) увеличиваются во время движений, запускаемых внутренним стимулом, по сравнению с ВВ актами.

В работе обнаружена активация в сенсомоторных областях базальных ганглиев, а именно в заднем путамене, паллидуме и вентролатеральном таламусе во время ВВ и СИ движений у пациентов с БП. В то же время выявлено смещение активации от дорсолатерального путамена в контроле к

вентромедиальному направлению у пациентов с БП во время ВВ движений. Наиболее выраженные различия в базальных ганглиях обнаружены во время СИ движений. Филюшкина В.И. продемонстрировала гиперактивность путамена, в том числе его передних отделов, и билатерального таламуса у пациентов с БП. Эти результаты противоречат данным, показавшим гипоактивацию билатерального путамена при БП. Однако автор обоснованно предполагает, что СИ движения при БП могут контролироваться ассоциативной сетью, обеспечивающей целенаправленные формы поведения, с вовлечением широкого спектра областей коры, которая активируется в ситуациях, требующих нестандартного принятия решений. Это может быть механизмом компенсации нарушения сенсомоторного контроля у пациентов с болезнью Паркинсона.

Обнаружено, что в контрольной группе существуют устойчивые различия в активности мозга между доминантной и недоминантной сторонами. Основное различие в локализации активированных областей наблюдалось в базальных ганглиях и таламусе. Предполагается, что активация заднего путамена и таламуса во время движений доминирующей рукой может быть результатом повышенного автоматизма движений. Активация более ростральных отделов скорлупы во время движения недоминантной левой рукой, вероятно, связана с тем, что эти движения менее привычны, поскольку передние отделы путамена выполняют несколько функций, связанных с контролем движения и обучением. Показано, что у пациентов с БП активность мозга при выполнении двигательных тестов менее латерализована. В отличие от здоровых волонтеров, у которых активность во время движений была сосредоточена в контралатеральном полушарии (кроме мозжечка), у пациентов наблюдали активность в обоих полушариях, особенно при движении недоминантной рукой. Вовлечение ипсилатерального полушария в двигательное поведение может быть связано с тем, что даже простое движение (сжатие руки в кулак) представляет собой сложную двигательную задачу для пациентов и требует дополнительных ресурсов мозга. В группе БП движение доминантной рукой вызывало достоверно меньший объем активации первичной моторной коры М1; в контроле активация была одинакова.

Различия в активации М1 могут быть результатом затрудненного прохождения моторной информации через базальные ганглии. В то же время

у пациентов наблюдали противоположный характер активации в PSC и SMA, что можно рассматривать как компенсаторный механизм. Межгрупповое сравнение показало, что во время обоих типов движений в группе БП по сравнению с контролем происходит снижение активности в соматосенсорной коре, первичной моторной коре, базальных ганглиях, островке. Эти данные согласуются с патофизиологической моделью болезни Паркинсона, согласно которой дефицит дофамина в черной субстанции приводит к дисфункции базальных ганглиев. Наконец, при движении ведущей рукой снижение активации задних моторных отделов путамена и паллидума было сильнее, чем при движении недоминантной рукой. Противоположный контраст показал, что движение недоминантной рукой при БП сопровождалось активацией многих немоторных областей коры, что, вероятно, компенсировало отсутствие активации в основных моторных структурах.

В главе 4 исследованы параметры спонтанной активности одиночных нейронов субталамического ядра, а также связь активности этой структуры с моторными функциями и клиническими проявлениями болезни Паркинсона. Автор использовала метод иерархической кластеризации, позволяющий объективно оценивать представленность паттернов нейронной активности на основе реально наблюдаемой в нейронных структурах изменчивости импульсации. Метод способен выделять паттерны активности с той степенью детализации, которая необходима для решения конкретной нейрофизиологической задачи. В итоге удалось обнаружить в пуле нейронов субталамического ядра три паттерна активности – тонический, нерегулярный пачечный и пачечно-паузный. Исследование корреляции характеристик этих паттернов с клиническими симптомами позволило обоснованно предположить, что именно пачечно-паузный тип, локализованный в дорсальных отделах субталамического ядра, является патологическим. Более того, в работе обнаружено, что часть пачечно-паузных нейронов характеризуется стабильными альфа- и бета-ритмами, коррелирующими с клиническими симптомами болезни Паркинсона.

Полученные результаты согласуются с моделью болезни Паркинсона, основанной на усилении синхронизации “акинетических” бета-ритмов в базальных ганглиях и моторной коре. При болезни Паркинсона в субталамическом ядре происходит, в первую очередь, изменение паттерна нейронной активности, а не изменение средней частоты разрядов,

предсказанное классической моделью Альбина-Делонга. Автор обнаружила и охарактеризовала не только бета-осцилляции, но и стабильные альфа-ритмы в дорсальном отделе субталамического ядра, что согласуется с данными анализа активности субталамуса на популяционном уровне (регистрация локальных потенциалов).

Очень важно и интересно, что Филюшкиной В.И. удалось описать динамику 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). Полученные результаты указывают на более сложную функциональную роль STN, чем блокирование движений, предсказываемое классической моделью базальных ганглиев. Существование опережающих физических 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.

Анализ локальных потенциалов в субталамусе также выявил различную динамику реакций, т.е. опережающую начало движения бета-десинхронизацию с последующей гиперсинхронизацией после завершения движения. Эти результаты указывают на важную роль бета-десинхронизации в запуске двигательных программ. Разнообразие нейронных реакций, показанных в представленной работе, динамика бета-синхронизации и десинхронизации могут свидетельствовать о важной функциональной роли STN как в инициировании двигательной программы через кортико-субталамические или таламо-субталамические пути, так и о вкладе в организацию двигательных программ через другие внутримозговые пути.

Согласно существующим представлениям, ВВ и СИ движения осуществляются через сегрегированные BGTМ и СС пути. Принимая во внимание эту модель, а также классическую модель базальных ганглиев, автор ожидала обнаружить в STN нейроны, которые избирательно реагируют только на один тип движений. Вопреки этим предположениям было показано, что реакции нейронов STN на самоиницируемые движения имели меньшую амплитуду и, как правило, угасали при повторном выполнении двигательных тестов. Анализ популяционной нейронной активности STN,

представленной данными LFP, показал стабильную реакцию бета-ERD при ВВ движениях и значительное уменьшение амплитуды бета-десинхронизации при СИ движениях, а также ее постепенное затухание при повторных движениях. Дефицит десинхронизации при самоинициированных движениях можно объяснить меньшим количеством нейронов, участвующих в этом типе моторной активности. Однако анализ реакций одиночных нейронов STN опроверг это предположение: все исследованные нейроны, реагирующие на двигательные тесты, были чувствительны к обоим типам движений. Автор логично заключает, что полученные результаты, с одной стороны, указывают на участие базальных ганглиев в выборе соответствующей двигательной программы и инициировании обоих типов исследуемых движений. С другой стороны, анализ данных указывает на важность внешнего стимула, который способен помочь инициировать двигательную программу у пациентов с БП. При недостаточной обратной связи у пациентов с БП эти внешние стимулы могут способствовать перезапуску двигательных программ и, в конечном счете, облегчать выполнение произвольных движений.

В каждом разделе текста автор проводит обсуждение полученных результатов, их сравнение с ранее опубликованными данными; обсуждаются перспективы практического применения итогов исследования

Резюмируя все вышесказанное, можно выделить следующие основные положительные качества диссертации. 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, сравнения вовлеченности нейронов и мозговых структур в разные типы движений, анализа латерализации функций (доминантная и недоминантная рука), анализа временной динамики процессов и др. Основные положения и результаты работы опубликованы в профильных журналах, рекомендованных ВАК, многократно и успешно докладывались на российских и международных конференциях. Диссертация написана хорошим языком с необходимой степенью аргументированности заключений и выводов.

Представленный в ней иллюстративный материал нагляден и удобен для восприятия. Все полученные в работе результаты являются новыми и, без преувеличения, уникальными. Последнее характерно для любых и, как известно, очень немногочисленных (в масштабах мировой нейрофизиологии) данных по прямой регистрации нейронной активности в мозге бодрствующего человека.

К недостаткам работы стоит отнести наличие небольшого количества опечаток. В тексте при описании рисунка 9 перепутаны обозначения VPL и VLp. Не очень понятен акцент только на путамен (скорлупу); параллельно участвующему в организации движений хвостатому ядру почти не уделяется внимания (даже при обсуждении результатов). Не сделана попытка сопоставить паттерны активности нейронов субталамуса с их эргичностью (или хотя бы с активационными либо тормозными свойствами). Не ясно, почему автор не попыталась усложнить двигательную задачу (например, использовать движения отдельными пальцами).

Перечисленные недостатки и вопросы относятся, скорее, к редактированию и обсуждению текста, к планированию дальнейших исследований. Замечания никак не умаляют оригинальность, масштабность, научную ценность полученных в диссертации результатов, достоверность, большая фундаментальная и практическая значимость которых не вызывают сомнений. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены главные результаты и концептуальные построения проведенного исследования. По материалам диссертации опубликованы 16 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, цитируемых в Scopus, тезисы 12 докладов в сборниках трудов научных конференций, 3 из них в сборниках, опубликованных в журналах первого квартиля.

Научная новизна проведенных исследований и полученных результатов

Для изучения механизмов моторного контроля самоиницированных (СИ) и внешневызванных (ВВ) движений в работе впервые был применен уникальный комплексный подход, включающий исследование анатомического субстрата методом фМРТ и нейрофизиологических процессов с применением микро- и макроэлектродов у пациентов с болезнью Паркинсона. Применение фМРТ позволило охарактеризовать локализацию

фокусов активности мозга при выполнении СИ и ВВ движений при болезни Паркинсона и сравнить с контрольной группой. Инвазивная регистрация электрофизиологических сигналов во время нейрохирургических операций и в послеоперационный период позволила детально изучить и описать динамику нейронных процессов в субталамическом ядре при выполнении исследуемых движений у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). С применением фМРТ была впервые обнаружена гиперактивность путамена, включая его передние области, и ряда структур таламуса у пациентов с БП при выполнении самоиницированных движений. Анализ клеточной активности и локальных потенциалов позволил детально описать типовые паттерны реагирования нейронов субталамического ядра, а также динамику ритмических нейронных процессов при реализации повторных двигательных тестов. Впервые было показано затухание нейронных реакций и бета-десинхронизации в субталамическом ядре у пациентов с БП при выполнении СИ движений.

Научно-практическая ценность

Результаты исследования серьезно расширяют существующие представления об организации моторного контроля самоиницированных и внешневызванных движений у пациентов с БП как на уровне активности одиночных нейронов и нейронных популяций базальных ганглиев и субталамуса, так и на уровне активности всего мозга. Полученные данные, сделанные выводы и заключения имеют важное прикладное значение для разработки персонифицированной методики DBS стимуляции базальных ганглиев пациентов с болезнью Паркинсона в покое и при выполнении движений. Результаты работы могут быть использованы в ФГБУ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патологической физиологии, Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, ФГБУ Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Российском национальном исследовательском медицинском университете имени Н.И.Пирогова, других медицинских вузах РФ.

Давая общую оценку диссертации Вероники Игоревны Филюшкиной, можно заключить, что она представляет собой законченную научно-квалификационную работу. Диссертационная работа Филюшкиной В.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.

Отзыв был заслушан и одобрен на заседании кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, протокол от 24 апреля 2023 г.

Отзыв составил:

доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ



Дубынин Вячеслав Альбертович

16.05.2023

Почтовый адрес: 119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12,
Тел. +7495-9392895, e-mail: dva-msu@yandex.ru