

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Филюшкиной Вероники Игоревны «Нейронные механизмы моторного контроля внешневызванных и самоиницируемых движений у пациентов с болезнью Паркинсона», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика

Актуальность темы исследования

Исследования и диссертационная работа В. И. Филюшкиной направлены на изучение нейрофизиологических основ нарушения двигательной функции при болезни Паркинсона, которой свойственны высокая встречаемость в популяции и специфический набор моторных дефицитов, наиболее ярким из которых является нарушение управления самоиницируемыми движениями. В последнее время стали возможны непосредственные электрофизиологические исследования активности нейронов в структурах мозга, связанных с регуляцией моторных актов. Детальное понимание нейрофизиологических процессов, лежащих в основе формирования двигательных программ, необходимо для повышения эффективности хирургического лечения болезни Паркинсона методом стимуляции глубинных структур мозга. Это факт и делает работу Вероники Игоревны Филюшкиной актуальной, поскольку в ближайшей перспективе результаты фундаментальных исследований могут стать частью клинических подходов, обеспечивающих успех терапии нейродегенеративных заболеваний. Использованный в работе комплексный подход с использованием современных методов - фМРТ и электрофизиологических регистраций - позволяет расширить представления о двигательном контроле в норме и при патологии.

Научная новизна

В диссертационной работе использован уникальный подход, который объединил фМРТ-изучение активации структур мозга при совершении внешневызванных и самоиницируемых движений у здоровых испытуемых и

пациентов с регистрацией активности одиночных нейронов, которая проводилась по показаниям при хирургическом вмешательстве с терапевтическими целями. Функциональной МРТ позволила обнаружить особенности активации различных отделов путамена и таламуса у пациентов с болезнью Паркинсона при выполнении самоиницированных движений. Электрофизиологические сигналы и их анализ обеспечили возможность детального описания типовых нейронных реакций субталамического ядра и ритмики популяционных нейронных процессов, лежащих в основании реализации двигательных актов у пациентов. При изучении самоиницированных движений соискателю удалось впервые пронаблюдать за затуханием нейронных реакций и бета десинхронизации в субталамическом ядре у пациентов с болезнью Паркинсона.

Теоретическая и практическая значимость работы

Формирование представлений об управлении двигательными актами остается важной задачей, которая требует как концептуального осмысления, так и расширения базы экспериментальных данных. Поэтому так важно объединить экспериментальные подходы, позволяющие оценить выполнение самоиницированных и внешневызванных движений у пациентов с БП на уровне активности одиночных нейронов и нейронных популяций как отдельных структур [например, базальных ганглиев], так и на уровне активности всего мозга. Эмпирические и теоретические результаты диссертационной работы окажут влияние на разработку персонифицированных методических подходов для проведения стимуляции глубинных структур мозга с учетом индивидуальных особенностей активности мозга пациентов с болезнью Паркинсона при выполнении моторных актов.

Обоснованность использованных методов

Для решения поставленных в диссертационной работе В.И. Филюшкина использовала сочетание нескольких методов, способных давать

разного типа данные о функционировании мозга человека. Достаточный массив данных был получен с помощью неинвазивного метода - функциональной магнитно-резонансной томографии, что позволило оценить паттерны активации мозга как здоровых испытуемых, так и пациентов с болезнью Паркинсона. Такой подход позволяет оценить изменения, связанные с развитием патологических состояний. Уникальность представленной к защите диссертации заключается в том, что соискателю удалось проанализировать результаты интраоперационной микроэлектродной регистрации активности одиночных нейронов, а также послеоперационной макроэлектродной регистрации локальных потенциалов субталамического ядра у пациентов с болезнью Паркинсона. На основании статистического анализа были охарактеризованы нейронные механизмы формирования моторных программ.

Достоверность результатов проведенных исследований

О достоверности представленных соискательницей Вероникой Игоревной Филюшкиной результатов работы свидетельствует репрезентативность экспериментальной выборки здоровых испытуемых и пациентов, на которых была проведена эмпирическая часть исследования в соответствии с установленными российскими и международными нормами для такого рода исследований, с дальнейшей адекватной статистической обработкой и анализом полученных данных. Статьи по теме диссертации прошли процесс рецензирования и были опубликованы в научных журналах.

Структура диссертации, соответствие специальности

Диссертационная работа представлена на 122 страницах, в ней имеется 25 иллюстраций и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов функциональных магнитно-резонансных исследований, результатов микро- и макроэлектродной регистрации, заключения, основных результатов и выводов, благодарностей, списка сокращений и условных

обозначений, списка литературы, приложений А и Б. Диссертационная работа В.И. Филюшкиной соответствует специальности 1.5.2. – Биофизика.

В главе «Обзор литературы» В.И. Филюшкина проводит ретроспективный анализ формирования представлений о болезни Паркинсона: особенности функциональных нарушений [брадикинезия и ригидность]; морфологические корреляты; терапевтические подходы; модели двигательного контроля; роль осцилляций активности между двигательными структурами; роль субталамических ядер. В результате эта часть диссертации приобретает законченный вид, что подготавливает читателя восприятию собственно экспериментальной части.

В главе «Материалы и методы» дается обоснование необходимости использования как функционального картирования мозга для сравнения активации двигательных структур у здоровых испытуемых и пациентов, а также описание контрольной и экспериментальной групп. Детально описаны как протоколы неинвазивного сканирования мозга, так и микроэлектродных исследований. Впечатляет выборка из 825 нейронов, которые были зарегистрированы у пациентов с болезнью Паркинсона. Все описания методических подходов к регистрации активности мозга и последующей статистической обработке даны в должном объеме, что позволяет оценить адекватность используемых методик.

В главе «Результаты» описываются, анализируются и обсуждаются исследования активации мозга при выполнении внешневызванных и самоиницируемых движений с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии, а также регистрации электрофизиологических сигналов субталамического ядра. В электрофизиологической части соискатель вначале дает характеристику спонтанной активности нейронов субталамического ядра, а затем рассматривает различия нейронных реакций в указанной структуре пациентов с болезнью Паркинсона при выполнении внешневызванных и самоиницируемых движений. Описанные в работе разнообразные нейронные реакции и динамика синхронизации в бета-диапазоне, по мнению В.И. Филюшкиной, могут свидетельствовать о важной

функциональной роли субталамического ядра как в инициации двигательной программы через кортико-субталамические или таламо-субталамические пути, так и о его вовлеченность в работу других внутримозговых путей, обеспечивающих формирование двигательных программ.

Все части диссертационной работы сбалансированы и дают полное представление о квалификации соискателя.

Публикационная активность соискателя и личный вклад, апробация результатов работы

По материалам диссертации В.И. Филюшкиной 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. Полученные результаты были апробированы на ряде конференций и семинаров.

Автор диссертационного исследования принимала непосредственное участие в сборе и обработке данных научных литературных источников по теме диссертации, подготовке и проведении экспериментов, анализе полученных результатов и подготовке их к публикации.

Вопросы, замечания

Диссертационная работа подготовлена со всей тщательностью, а потому критически значимых вопросов и замечаний по работе не имеется. Тем не менее, хотелось в качестве дискуссии обсудить следующее:

1. При проведении межгруппового сравнения между пациентами с болезнью Паркинсона и нормальной выборкой соискатель обнаружил, что «... в отличие от волонтеров, у которых активность головного мозга концентрировалась в нескольких (преимущественно моторных) областях, у больных с БП было выявлено множество мелких кластеров активации, рассредоточенных по различным структурам мозга, в том числе и

немоторным». Какие конкретно области были активированы? Какое может быть этому объяснение?

2. Автором диссертационной работы было обнаружено смещение активации от дорсолатерального путамена в контроле к вентромедиальному направлению у пациентов с БП во время ВВ движений. Насколько это наблюдение статистически достоверно? Как это может быть показано?

3. Требуется пояснения по распределению нейронов, полученных от разных пациентов: сколько в среднем клеток регистрировали у одного индивидуума?

4. Насколько становится понятно из текста из 826 нейронов лишь 26 были связаны с двигательными актами. Что можно сказать об связи остальных 800 с программированием двигательной активности?

Есть несколько содержательных замечаний:

1. Для серьезного обсуждения рисунка 21 недостает шкала времени. Кроме того, все-таки хотелось бы понимать детали применения метода иерархической кластеризации гистограмм плотности межимпульсных интервалов, позволившего выделить три основных паттерна нейронной активности субталамического ядра: тонический, нерегулярный пачечный и пачечно-паузный. Здесь могли бы помочь иллюстрации гистограмм плотности межимпульсных интервалов, а также распределение нейронов по кластерам.

2. При обсуждении распределения нейронов по структуре мозга следует приводить анатомическую карту с нанесенными на нее местами регистрации активности.

Вопросы и замечания не влияют на общее высокое качество работы

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обеспечивается и подтверждается: корректной постановкой цели и задач исследования; тщательным подбором и

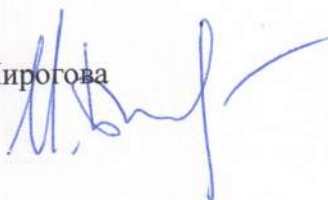
обоснованным применением современных и адекватных методов их решения; анализом широкого круга литературных источников, содержащих исследования отечественных и зарубежных авторов по рассматриваемой проблеме; адекватным анализом и обсуждением результатов экспериментов.

Представленные **Выводы** полностью обоснованы и не вызывают сомнения. **Положения**, выносимые на защиту, отражают главное содержание работы.

Заключение

Диссертационная работа Филюшкиной Вероники Игоревны «Нейронные механизмы моторного контроля внешневызванных и самоиницируемых движений у пациентов с болезнью Паркинсона» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой. Автореферат раскрывает основные положения диссертации полностью. Научная и практическая значимость работы не вызывает сомнения. Представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9, 10, 11, 13, 14 Положения о порядке присуждения ученых степеней (Постановление правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, с изменениями, внесенными постановлениями правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, 01.10.2018 г. №1168, от 20.03.2021 г. №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Филюшкиной Вероники Игоревны – заслуживает присуждение ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2 – Биофизика.

Директор Нейрокампуса
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
д.б.н., профессор РАН



18.05.2023
Бондарь Игорь Вячеславович

117997, Москва,
ул. Островитянова, д. 1
E-mail: bondar@ihna.ru

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
к.м.н., доцент



 Демина Ольга Михайловна