

ОТЗЫВ

**Официального оппонента на диссертацию Филюшкиной Вероники Игоревны
«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.

Одной из важных фундаментальных проблем современной физиологии являются мозговые механизмы организации двигательной активности. Модели моторного контроля постоянно уточняются и совершенствуются. Исследуются разные уровни организации движений, а также разные формы их инициации. В представленной работе сопоставляются движения, запускаемые определенными стимулами и самоиницированные. Это разделение имеет практическое значение в случаях болезней, сопровождающихся двигательными нарушениями. Знания о мозговых механизмах моторного контроля движений имеют особую актуальность в связи с определенными патологиями головного мозга, такими как болезнь Паркинсона, которая широко распространена у индивидов пожилого возраста, и в силу старения человеческой популяции становится все более распространенной. Исследование механизмов моторного контроля проводится с применением разных инструментальных методов, в том числе и разных методов регистрации активности мозга. Каждый из этих методов имеет ряд специфических ограничений и крайне актуальными являются работы, совмещающие разные методы в рамках одного исследования. К такого рода работам относится представленная диссертационная работа Филюшкиной Вероники Игоревны. Дополнительную актуальность представляет верификация представлений о вовлеченности разных мозговых структур в механизмы моторного контроля, полученных на основании таких опосредованных методов, как магнито-резонансный имэджинг или электроэнцефалограмма, через регистрацию активности отдельных нейронов этих структур при выполнении тестовых задач.

Диссертационная работа объемом 122 страницы состоит из введения, четырех основных глав, посвященных обзору литературы, методам исследования, результатам функциональных магнито-резонансных исследований, результатам регистрации ЭЭГ и активности отдельных нейронов, а также заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка цитированной литературы из 154 источников и двух приложений.

Во **Введении** в достаточной степени обосновывается актуальность работы через актуальность борьбы с болезнью Паркинсона и необходимость уточнения механизмов моторного контроля над совершением самоиницированных и внешне вызванных движений. Также в этом разделе характеризуется степень разработанности темы исследования, ставятся цели и задачи исследования, сформулирована научная новизна работы, теоретическая и практическая значимость, методология исследования и личный вклад соискателя.

В **Обзоре литературы** представлено развитие представлений о мозговых механизмах болезни Паркинсона. Довольно подробно представлены данные об особенностях эффектов глубинной стимуляции мозга для коррекции двигательных нарушений, вызванных этим заболеванием. Отмечается, что болезнь Паркинсона является сложным заболеванием с множеством аспектов, которое протекает у каждого пациента по-разному и требует персонализированной терапии.

Значительная часть обзора посвящена рассмотрению современных представлений об организации моторного контроля и его мозговых моделей. При описании этих моделей основное внимание уделено вовлечению в моторный контроль разных отделов базальных ганглиев и возможному различию вовлечения этих структур в ситуации нормы и при болезни Паркинсона. Отмечается различие функционирования моторного контроля при осуществлении привычных и целенаправленных движений. Обосновывается выбор модели внешневызванного и самоиницированного движения для экспериментального уточнения модели моторных нарушений при болезни Паркинсона и патофизиологических механизмов, нарушающих двигательную функцию при этом заболевании.

В разделе **Материалы и Методы** достаточно полно и подробно изложены применявшиеся методы регистрации мозговой активности, организации эксперимента и обработки полученных результатов. Также в этом разделе представлены описания выборки пациентов по каждой применявшейся методике регистрации и количество зарегистрированных нейронов.

В **главе 3** приведены результаты функциональных магнитно-резонансных исследований. Исследование было проведено на достаточно репрезентативной выборке пациентов и волонтеров контрольной группы. Сравнение зон активации при выполнении движений сжимания кулака у волонтеров контрольной группы показало различие ситуаций внешне вызванных движений и самоиницированных. При внешне вызванных движениях активировались ряд областей коры контралатерального полушария, в то время как при реализации самоиницированных движений была зарегистрирована активация в корковых зонах обоих полушарий. У пациентов с болезнью Паркинсона зоны активации при выполнении

внешне вызванных движений приблизительно соответствовали таковым у здоровых волонтеров. В случае самоиницированных движений у пациентов с болезнью Паркинсона также как и у волонтеров наблюдалась активация в большем числе корковых зон обоих полушарий. Однако были также обнаружены и некоторые отличия в паттерне активировавшихся зон при самоиницированных движениях от картины у здоровых волонтеров. Анализ активности подкорковых структур показал довольно значительные различия между группами пациентов с болезнью Паркинсона и волонтеров при выполнении самоиницированных движений. В серии экспериментов с выполнением движений доминантной и не доминантной рукой также были выявлены частичные различия в локализации зон активации при выполнении таких движений волонтерами и пациентами с болезнью Паркинсона.

В обсуждении результатов, изложенных в данной главе, отмечается, что полученные результаты по активации корковых зон хорошо согласуются с представленными в литературе моделями. В то же время была выявлена у пациентов с болезнью Паркинсона картина активации базальных ганглиев противоречащая ранее изложенными другими авторами. Как особый специфический феномен отмечена гиперактивация путамена при выполнении самоиницированных движений.

В главе 4 изложены результаты экспериментов по регистрации ЭЭГ и активности отдельных нейронов. Из общей группы зарегистрированных и проанализированных нейронов субталамического ядра было выделено 26 нейронов, закономерно менявших свою активность в двигательных тестах. Большинство этих нейронов (76,9%) демонстрировали активации при выполнении тестовых движений. Отмечается, что все эти нейроны демонстрировали изменения активности как при внешне вызванных, так и самоиницированных движениях. В то же время амплитуда изменений активности при выполнении самоиницированных движений была достоверно меньше, чем при внешне вызванных. Обсуждение полученных результатов в сопоставлении с данными литературы позволило сделать вывод о более сложной функциональной роли субталамического ядра, чем ранее постулировавшееся блокирование движений. Также отмечено, что не удалось на уровне отдельных нейронов обнаружить форму вовлечения в обеспечение внешне вызванных и самоиницированных движений, которая предсказывалась на основе классической модели базальных ганглиев.

В **Заключении** автор описывает перспективы научного и практического применения результатов работы.

Представленные **Выводы** полностью обоснованы и не вызывают сомнения.

Достоверность полученных результатов. Характеристики выборок объектов исследования обеспечивают валидность и надежность полученных результатов. Все результаты исследования основываются на корректном применении статистических процедур соответствующих особенностям использовавшихся методических приемов.

Научная новизна этой диссертационной работы связана в первую очередь с комплексным изучением механизмов моторного контроля с привлечением сразу группы электрофизиологических показателей работы головного мозга. Это позволило выявить ряд новых закономерностей в обеспечении мозгом тестовых движений и выявить достоверные различия участия головного мозга в обеспечении движений у волонтеров и пациентов с болезнью Паркинсона.

Практическая значимость представленной работы состоит в уточнении и расширении наших знаний о мозговом обеспечении движений и его нарушениях, связанных с болезнью Паркинсона. Полученные результаты будут способствовать разработке более эффективных методов лечения данной патологии.

При прочтении диссертации возникает ряд замечаний и вопросов. Так, создается впечатление, что автор считает, что зарегистрированные нейроны реагируют на движения собственного тела индивида. В то же время отмечается их роль в организации моторного контроля, включая инициацию движений. Мне кажется это несколько противоречивым. Также заметна определенная текстовая небрежность, наиболее ярко проявившаяся в неоднократном применении слова *перивентные* в подписях к рисункам, хотя в тексте имеется и более правильная форма этого слова. В то же время эти замечания не имеют принципиального характера и не сказываются на высокой оценке представленной диссертационной работы.

Положения, выносимые на защиту, отражают главное содержание работы. Основные результаты диссертации опубликованы в 16 научных работах, включая 4 статьи в журналах из базы Scopus, что отвечает формальным требованиям ВАК.

Заключение. Диссертационная работа В.И. Филюшкиной «Механизмы моторного контроля внешневызванных и самоиницируемых движений у пациентов с болезнью Паркинсона» представляет собой научно-квалификационную работу имеющую несомненную научную и практическую значимость. Данная диссертационная работа отвечает требованиям, установленным пунктом 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ № 1168 от 01 октября 2018 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам диссертант,

Филошкина В.И., заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. – биофизика.

Официальный оппонент,
ведущий научный сотрудник лаборатории
психофизиологии имени В.Б. Швыркова
ФГБУН Институт психологии РАН,
Доктор биологических наук

Александр Георгиевич Горкин
11 мая 2023 г.

Адрес: 129366 Москва, Ул. Ярославская д.13 к.1
м.т. +7 9262042513,
e-mail: agorkin@yandex.ru

Подпись в.н.с., д.б.н. Горкина А.Г. удостоверяю
зам. директора ФГБУН ИП РАН по научной работе

Махнач А.В.

