

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В.ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Павловский Филипп Николаевич

**Нейронные сигнатуры патологической активности
субталамического ядра и бледного шара
у пациентов с болезнью Паркинсона**

Специальность 1.5.24. Нейробиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Москва - 2026

Диссертация подготовлена в лаборатории клеточной нейрофизиологии человека Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н.Семёнова Российской академии наук и на кафедре высшей нервной деятельности биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научные руководители:

Седов Алексей Сергеевич

кандидат биологических наук

Напалков Дмитрий Анатольевич

кандидат биологических наук, доцент

Официальные оппоненты:

Кухарский Михаил Сергеевич – доктор биологических наук, Федеральный исследовательский Центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, Институт физиологически активных веществ, лаборатория молекулярно-генетических, механизмов нейродегенерации, заведующий лабораторией

Новиков Николай Иванович – доктор медицинских наук, Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, лаборатория системной организации нейронов, старший научный сотрудник

Лебедев Михаил Альбертович – доктор биологических наук, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, механико-математический факультет, кафедра математического анализа, профессор

Защита диссертации состоится «16» ноября 2026 г. в 15 часов 30 минут на заседании диссертационного совета МГУ.015.7 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по адресу: 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, биологический факультет МГУ, аудитория М-1. E-mail: belka.umarova.msu@gmail.com.

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/4075>

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета МГУ.015.7,
доктор биологических наук

Б.А. Умарова

I. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

Болезнь Паркинсона (БП) — второе по распространённости в мире нейродегенеративное заболевание (Gao et al., 2025), сочетание моторных и немоторных симптомов которого часто приводит к тяжёлой инвалидизации. Как и для многих других нейродегенеративных расстройств, на сегодняшний день для БП не разработано эффективного лечения.

Существует два основных подхода к купированию симптомов болезни Паркинсона, улучшающих качество жизни пациентов. Дофамин-заместительную терапию эффективно применяют на ранней и средней стадиях заболевания, но по мере его прогрессирования клинический эффект препаратов снижается, а риск побочных эффектов многократно возрастает (Абаимов и др, 2021). На поздней стадии часто прибегают к хирургическому вживлению электродов для глубинной электрической стимуляции структур мозга (DBS), чаще всего — субталамического ядра (STN) и внутреннего сегмента бледного шара (GPi), входящих в систему базальных ганглиев (Beitz, 2014).

Глубинная стимуляция успешно подавляет моторные симптомы БП (Kringelbach et al., 2007), но недостаточная изученность механизмов её воздействия ограничивает возможность точно купировать отдельные симптомы и избегать побочных эффектов. В связи с этим дальнейшее развитие методов терапии связывают с разработкой систем адаптивной DBS с обратной связью (aDBS), способных модулировать параметры стимуляции в зависимости от активности целевой структуры (Neumann et al., 2023). Для информирования таких алгоритмов необходимо предварительно выявить симптом-специфичные патологические паттерны активности ядер базальных ганглиев. Анализ микроэлектродных записей, полученных в ходе хирургической операции, является одним из подходов к решению этой задачи.

Несмотря на многолетние исследования (Neumann et al., 2019), прогресс в выделении симптом-специфичных паттернов активности базальных ганглиев остаётся ограниченным из-за ряда причин. Первая связана отсутствием контрольной группы: у здорового человека по этическим условиям невозможно получить записи нейронной активности базальных ганглиев, а её сравнение у пациентов с болезнью Паркинсона с больными гиперкинетическими заболеваниями остаётся непрямым. Вторая сложность

связана с возникновением на фоне классических симптомов паркинсонизма вторичных гиперкинетических состояний — лекарственной дискинезии, вызванной леводопой, и фокальной дистонии. Существующие теоретические модели взаимодействия базальных ганглиев в норме и патологии не могут достоверно объяснить существование этих феноменов, поскольку экспериментальных данных по ним накоплено сравнительно немного (Olson et al., 2022; Cummins et al., 2026). В итоге, DBS-терапия ограничена в возможности точечного подавления данных симптомов. Третья причина связана с гетерогенностью БП: современные данные указывают на то, что клинический диагноз “болезнь Паркинсона” объединяет состояния с разной этиологией и патогенезом (Titova et al., 2017; Correia Guedes et al., 2020). Некоторые из них, например, БП, связанная с мутацией в гене *PRKN*, клинически отличается от типичной идиопатической формы БП (Kasten et al., 2018) и, возможно, является самостоятельным нейрофизиологическим фенотипом, особенности нейронной активности при котором необходимо учитывать при планировании DBS-терапии. На данный момент результаты интраоперационных записей у таких пациентов описаны только в одной пилотной статье (Weill et al., 2023).

Исследования, входящие в состав представляемой работы, направлены на преодоление каждого из рассмотренных ограничений. В работе проведён анализ активности базальных ганглиев: у пациентов с выраженной клинической асимметрией БП, у пациентов с *PRKN*-БП в сравнении с идиопатической формой БП, у пациентов с БП в сравнении с цервикальной дистонией и у пациентов с лекарственной дискинезией в сравнении с пациентами с БП, не находящимися под действием леводопы. Предложенный подход позволяет выявить паттерны, специфичные для рассмотренных симптомов и фенотипов БП, что принципиально важно для развития персонализированной терапии.

Цель и задачи работы:

Цель: изучить патологические паттерны активности базальных ганглиев, характерные для различных фенотипов болезни Паркинсона, в том числе для её малоизученных симптомокомплексов.

Задачи:

1. Определить маркеры патологической активности субталамического ядра, проанализировав межполушарные различия в его функционировании у пациентов с выраженной клинической асимметрией болезни Паркинсона.
2. Выявить особенности активности субталамического ядра у пациентов с мутацией в гене *PRKN* в сравнении с пациентами с идиопатической болезнью Паркинсона с ранним дебютом.
3. Описать характерную для болезни Паркинсона активность сегментов бледного шара в сравнении с пациентами с цервикальной дистонией.
4. Выявить паттерны нейронной активности, специфичные для вторичных гиперкинетических симптомов болезни Паркинсона: фокальной дистонии и лекарственной дискинезии.

Научная новизна работы.

В работе впервые проанализирована активность одиночных нейронов STN при форме БП, связанной с мутацией в гене *PRKN*, в сравнении с идиопатической БП с ранним дебютом и с учётом наличия у пациентов фокальной дистонии. Обнаруженные различия в фоновой активности нейронов подтверждают необходимость рассматривать генетически обусловленные формы заболевания, в том числе *PRKN*-БП, как отдельные нейрофизиологические фенотипы. В частности, впервые было показано, что у носителей мутации в гене *PRKN* ритмическая активность нейронов STN в альфа-диапазоне (8-12 Гц) может быть специфически связана с фокальной дистонией, что потенциально открывает путь к её точечному подавлению посредством адаптивной DBS. С другой стороны, показано, что альфа-активность нейронов STN не является универсальным патофизиологическим биомаркером: у пациентов с идиопатической БП она присутствует независимо от наличия фокальной дистонии и коррелирует с тяжестью брадикинезии и ригидности. Таким образом, наши результаты расширяют понимание роли ритмической альфа-активности STN как феномена, связанного с различными симптомами БП, и предполагают необходимость учитывать клинический фенотип конкретного пациента для его интерпретации.

В работе показано, что активность сегментов бледного шара при лекарственной дискинезии имеет сходство с таковой при дистонии. Результаты позволяют

предположить, что наиболее чувствительные к уровню дофамина нейроны GPi располагаются в вентролатеральной части ядра. Дальнейшее исследование этого феномена может помочь доказательно обосновать эмпирически выявленный факт эффективности стимуляции вентрального GPi для подавления лекарственной дискинезии.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Полученные данные расширяют представления об особенностях активности основных структур моторного контура базальных ганглиев — STN, GPi, а также GPe (внешнего сегмента бледного шара) — при болезни Паркинсона с ранним и поздним дебютом, в идиопатической и наследственной формах заболевания, а также при наличии вторичных гиперкинетических симптомов.

Разнообразие клинических фенотипов паркинсонизма осложняет как составление теоретических моделей, призванных описать взаимодействие базальных ганглиев при реализации двигательных программ в норме и патологии, так и разработку персонализированных протоколов терапии. Результаты настоящей работы, с одной стороны, дополняют две основные теоретические модели работы базальных ганглиев при болезни Паркинсона — модель гиперактивности (DeLong, 1990) и модель смены паттерна (Uhlhaas, Singer, 2006). С другой стороны, продолжение исследований, представленных в данной работе, может послужить основой для дифференциальной терапии наследственных и идиопатических форм БП. В частности, результаты работы могут способствовать разработке протоколов адаптивной DBS для специфичного подавления фокальной дистонии у пациентов с *PRKN*-БП. Помимо этого, они могут быть использованы в исследованиях, направленных на локализацию областей GPi и GPe, стимуляция которых будет наиболее эффективна для подавления лекарственной дискинезии.

Методология и методы исследования.

Регистрацию нейронной активности проводили сертифицированными регистрирующими микроэлектродами во время операций по вживлению электродов для глубинной стимуляции мозга (DBS) в субталамическое ядро или внутренний сегмент бледного шара. В ходе анализа применяли специализированные методики: полуавтоматический сортинг сигналов одиночных нейронов, иерархическую кластеризацию выделенных нейронов для их разделения по типам активности,

автоматизированное выделение пачек потенциалов действия, расчет метрик активности одиночных нейронов, спектральный анализ огибающих и автокоррелограмм последовательностей ПД. Генетический скрининг части пациентов, включенных в данную работу, был проведен методом мультиплексной амплификации (MLPA), являющимся стандартным методом первичного анализа генетического статуса пациентов с паркинсонизмом.

Положения, выносимые на защиту:

1. Ритмическая активность нейронов STN не только в бета (12-20 Гц), но и в альфа (8-12 Гц) диапазоне ассоциирована с тяжестью брадикинезии и ригидности при болезни Паркинсона.
2. Активность одиночных нейронов STN при болезни Паркинсона, связанной с мутацией в гене *PRKN*, отличается от таковой при идиопатических формах заболевания.
3. Ритмическая активность нейронов STN в альфа-диапазоне ассоциирована с фокальной дистонией при болезни Паркинсона, но интерпретация данного маркера зависит от генотипа конкретного пациента.
4. Активность одиночных нейронов GPi при цервикальной дистонии и при лекарственной дискинезии отличается от типичной для болезни Паркинсона сходным между собой образом.
5. Ритмическая активность части нейронов вентролатерального GPi может быть связана с состоянием лекарственной дискинезии.

Степень достоверности данных.

Результаты, представленные в настоящей работе, получены с использованием современных электрофизиологических методов. Данные обработаны с помощью корректных методов анализа и статистических тестов, результаты являются воспроизводимыми и достоверными. При обсуждении результатов использованы данные современных исследований.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности и отрасли наук.

Апробация результатов.

Основные результаты работы были представлены на XIV конгрессе Международного общества базальных ганглиев (iBAGS) (Швеция, Стокгольм, 13-16 июня 2023), международной конференции “Volga Neuroscience Meeting 2023” (Россия, Дзержинск, 26-30 июня 2023), XXIX конгрессе Ассоциации болезни Паркинсона и смежных расстройств (Португалия, Лиссабон, 19-22 мая 2024), международном форуме Федерации европейских нейронаучных сообществ “FENS Forum 2024” (Австрия, Вена, 25-29 июня 2024), всероссийской конференции “Достижения и перспективы фундаментальной физиологии: к столетию кафедры физиологии человека и животных МГУ” (Россия, Москва, 29-30 ноября 2024).

Апробация диссертации проведена на заседании кафедры высшей нервной деятельности МГУ имени М.В. Ломоносова 10.09.2026.

Личный вклад автора.

Личный вклад Ф.Н. Павловского заключается в планировании и подготовке исследований на основании современной литературы, участии в сборе данных, их анализе, получении всех обсуждаемых в рамках работы результатов, их обобщении и обсуждении, а также в написании статей и представлении результатов на конференциях.

Структура и объём работы.

Диссертация изложена на 132 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, основных выводов и приложения. Список литературы состоит из 217 источников. Работа проиллюстрирована 25 рисунками и 7 таблицами, а также 3 таблицами в приложении.

II. ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Введение.

Во введении обозначены актуальность исследования и степень разработанности темы, сформулированы цели и задачи, аргументирована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, описаны методология и методы исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы. В обзоре литературы освещена важность глубинной стимуляции мозга (DBS) как метода терапии поздней стадии болезни Паркинсона (стадии 2.5-5 по Хен-Яру, (Goetz et al., 2004)), а также необходимость выявления электрофизиологических биомаркеров различных проявлений болезни по активности ядер базальных ганглиев (БГ) для дальнейшего развития DBS-протоколов. Проанализированы существующие модели, описывающие функционирование нейронов БГ в норме и при паркинсонизме.

Материалы и методы. В работе представлены результаты четырёх исследований, в которых проанализирована одиночная активность нейронов субталамического ядра (STN) и сегментов бледного шара (GPe, GPi) у нескольких групп пациентов с болезнью Паркинсона.

Пациенты. В настоящей работе проанализированы данные 35 пациентов с болезнью Паркинсона (БП) (20 женщин, 15 мужчин) с медианным возрастом 56 лет. Подробная информация о пациентах, включённых в каждое Исследование, приведена в соответствующих разделах “Результатов”. В качестве группы сравнения в Исследование 3 были включены 11 пациентов (3 женщины, 8 мужчин, медианный возраст 42 года) с цервикальной дистонией — гиперкинетическим заболеванием, затрагивающим мышцы шеи. Всем пациентам проведены операции по билатеральному вживлению электродов для глубинной стимуляции (DBS) в субталамическое ядро (STN) либо во внутренний сегмент бледного шара (GPi). Регистрацию нейронной активности проводили в ходе операции в состоянии покоя; пациенты располагались в лежачем положении и находились в сознании.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании; его протокол был составлен в соответствии с Декларацией Хельсинки и был одобрен этическим комитетом НМИЦ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (протокол №2 от 10.01.2020), где проводили исследование.

Накануне операции все пациенты проходили обследование, в ходе которого невролог оценивал тяжесть двигательных нарушений по соответствующим шкалам (UPDRS3 для БП, TWSTRS для цервикальной дистонии). За 12 часов до операции пациенты с БП прекращали приём дофамин-заместительных препаратов.

Интраоперационная регистрация. Регистрацию одиночной нейронной активности (нейрограммы) проводили монополярно с использованием вольфрамовых

регистрирующих электродов с рабочим сопротивлением 500-1000 кОм. Перед началом движения микроэлектрод располагали на 10 мм (для STN) или 15 мм (для GPi) выше центра целевой структуры, рассчитанного по данным предоперационного МРТ-исследования. При операции на GPi траектория электрода проходила сквозь GPe, что позволяло регистрировать также и его активность. Границы структур определяли по наблюдаемой на нейрограмме активности; внутри структур интереса (STN, GPe, GPi) шаг продвижения микроэлектрода составлял 50-100 мкм.

Обработка и анализ нейрограмм. Высокоамплитудные потенциалы действия (ПД) в нейрограмме выделяли при помощи амплитудного порога в 3 стандартных отклонения. Чтобы разделить ПД, принадлежащих разным нейронам, анализировали их форму методом главных компонент (РСА). Если ПД не достигали указанного порога и/или не образовывали стабильный кластер в трёхмерном РСА пространстве, их исключали из анализа. Для каждого выделенного таким образом нейрона рассчитывали линейные метрики активности, такие как частота импульсации и коэффициент асимметрии межспайковых интервалов (МСИ), как описано в (Belova et al., 2021).

Чтобы разделить зарегистрированные нейроны по типу их активности, был применён метод иерархической кластеризации, разработанный в нашей лаборатории (Mugov et al., 2019). Данный метод использует распределение МСИ, чтобы распределить нейроны по кластерам по принципу схожести их паттерна генерации ПД. В настоящей работе и в STN, и в GPe, и в GPi в каждом Исследовании было выделено по три кластера нейронов: тонические, нерегулярные и пачечно-паузные в STN, а также тонические, пачечные и паузные в GPe и GPi. Тонический паттерн был представлен нейронами с регулярной активностью; нейроны нерегулярного и пачечного паттерна характеризовались высокой вариабельностью МСИ, но, в отличие от пачечно-паузного и паузного паттерна, не демонстрировали длительных пауз. Во всех нейронах, кроме принадлежащих к тоническому типу, дополнительно были проанализированы параметры пачек ПД. Для их детекции применяли классический метод Poisson surprise (Legendy, Salcman, 1985).

Для каждого нейрона также оценивали выраженность ритмической компоненты в активности с помощью коэффициента ритмичности (o-score) (Muresan et al., 2008). Этот показатель является безразмерным и отражает выраженность ритмической компоненты в заданном диапазоне к среднему значению всего спектра. Анализировали

о-score в тета- (3–8 Гц), альфа- (8–12 Гц), низкочастотном бета- (12–20 Гц) и высокочастотном бета- (20–30 Гц) диапазонах.

В Исследовании 2 в дополнение к одиночным нейронам также анализировали ритмическую активность локального микроокружения (BUA) – низкоамплитудных сигналов на нейрограмме, представляющих собой совокупную активность близлежащих нейронов. BUA выделяли из нейрограммы путём удаления из неё высокоамплитудных ПД (Moran, Bar-Gad, 2010). Ритмическую активность BUA и нейронов в данном Исследовании анализировали, используя огибающие обоих сигналов. С помощью алгоритма FOOOF (Donoghue et al., 2020) производили детекцию спектральных пиков, корректировали результат с помощью визуального анализа, который затем формализовали при помощи логистической регрессии. Данная методология была выбрана в рамках Исследования 2 с целью избежать излишней консервативности о-score при оценке силы слабо выраженных осцилляций, потенциально связанных с фокальной дистонией.

Статистический анализ. Каждую метрику нейронной активности сравнивали между нейронами одного паттерна, принадлежащих одной и той же структуре, в разных группах сравнения. В случае, когда групп сравнения было две (Исследования 3 и 4) применяли тест Манн-Уитни; при четырёх группах сравнения (Исследование 2) применяли критерий Краскела-Уоллеса с пост-хок тестом. В Исследовании 1 группы сравнения представляли собой ядра, принадлежащие разным полушариям одних и тех же пациентов, поэтому для их анализа были использованы линейные смешанные модели (LMM) с пациентом в качестве случайного эффекта. Во всех случаях коррекцию p-value проводили методом FDR (поправка Бенджамини-Хохберга).

Различия в долях нейронов с разными паттернами активности между группами сравнения анализировали с помощью критерия хи-квадрат. Распределение пиковых частот осцилляций нейронов (Исследование 2) анализировали между всеми четырьмя группами попарно, используя критерий хи-квадрат с коррекцией FDR.

Взаимосвязь метрик нейронной активности с тяжестью клинических симптомов (Исследования 1 и 3) анализировали с помощью корреляции Спирмена. Рассматривали только значимые корреляции с $r > 0.3$. В Исследованиях 2 и 4 корреляционный анализ не проводили из-за недоступности детальных оценок тяжести моторных симптомов у части пациентов.

Во всех Исследованиях значения $p < 0.05$, сохранявшиеся после применения поправки на множественное сравнение, считали статистически значимыми, и только значимые различия приведены в разделе “Результаты”.

Генетический анализ. В Исследовании 2 для выявления наличия у пациентов с ранним дебютом БП мутаций в ассоциированных с болезнью генах проводили анализ периферической крови методом мультиплексной амплификации (MLPA) с использованием диагностических наборов зондов PD P051_50 и P052_50 и набора реагентов EK1_FAM для SALSA MLPA (MRC_Holland, Нидерланды). Генетический анализ был проведён совместно с лабораторией молекулярной генетики наследственных болезней Института молекулярной генетики (ИМГ) РАН.

Результаты.

Исследование 1. Пачечно-паузные нейроны с альфа-бета осцилляциями как маркер патологической активности субталамического ядра, соответствующего более поражённой стороне тела у пациентов с клинической асимметрией

В данном исследовании сравнивали активность “более вовлечённого” STN (контралатерального стороне тела с более выраженными двигательными нарушениями) с “менее вовлечённым” у 11 пациентов с болезнью Паркинсона. Критерием включения в анализ являлась более высокая тяжесть (оцененная неврологом по шкале UPDRS3) одновременно брадикинезии, ригидности и тремора (при наличии) на одной стороне тела минимум на 25% по каждому симптому.

Доля пачечно-паузных нейронов в “более вовлечённом” STN была значительно выше (Рис. 1), и значения o-score этих нейронов в 8-12 Гц и 12-20 Гц прямо коррелировали с тяжестью брадикинезии и ригидности на соответствующей стороне тела. Только в “более вовлечённом” STN удалось выявить нейроны с выраженным спектральным пиком (Рис. 2) с частотой на границе альфа- и низкочастотного бета-диапазонов.

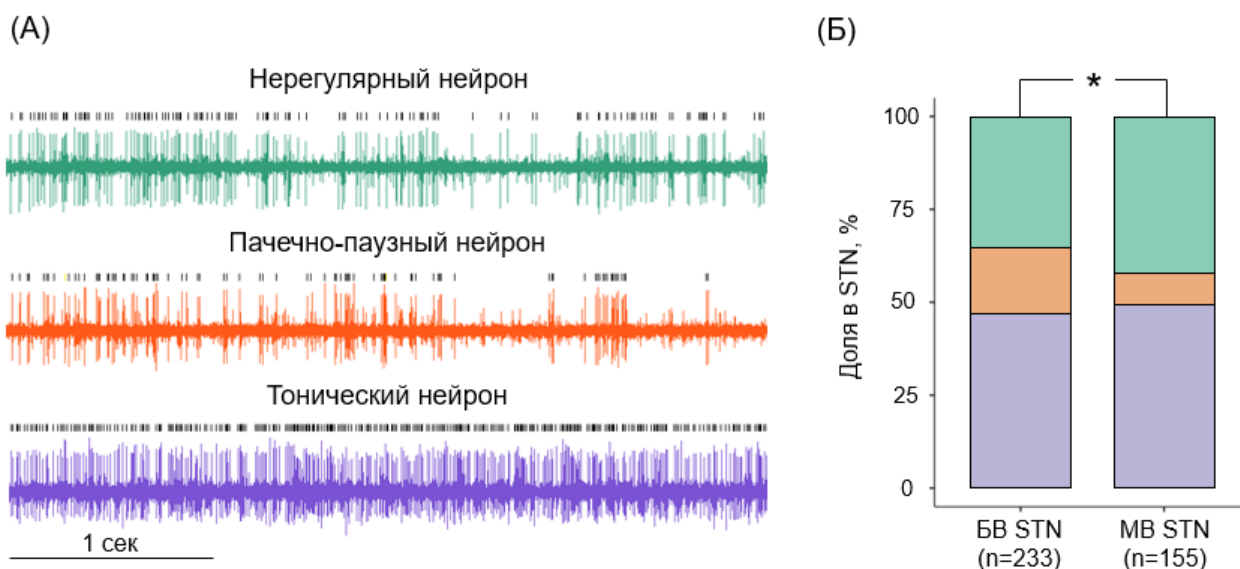


Рисунок 1. (А) Пример нейрограмм, из которых были выделены нейроны — нерегулярный, пачечно-паузный и тонический, чёрными штрихами показаны временные метки ПД каждого нейрона после сортировки. (Б) Пропорции трёх типов нейронов в “более вовлечённом” (БВ) и “менее вовлечённом” (МВ) STN, * $p < 0.05$.

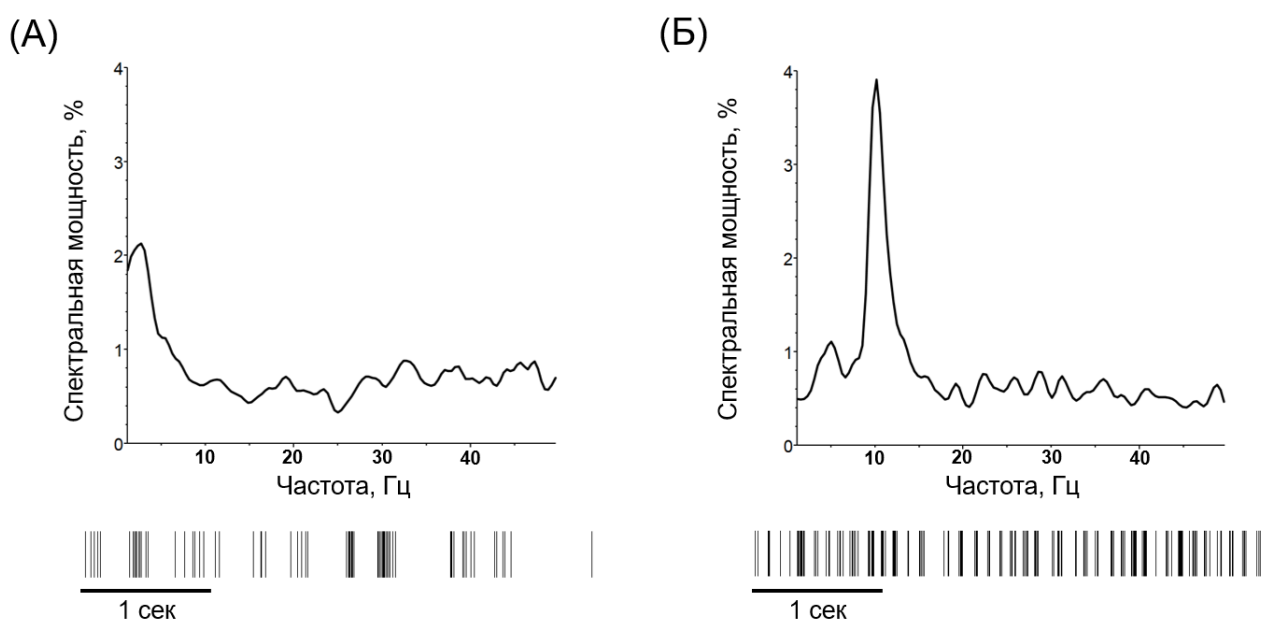


Рисунок 2. (А) Пример неритмичного пачечно-паузного нейрона из “более вовлечённого” STN и его спектр. (Б) Пример ритмичного пачечно-паузного нейрона из “более вовлечённого” STN и его спектр, пиковая частота 11 Гц.

Исследование 2. Наличие как мутации в гене PRKN, так и фокальной дистонии влияет на активность STN при болезни Паркинсона с ранним дебютом

В данном исследовании сравнивали активность STN у 6 пациентов с гомозиготной делецией 8 экзона в гене *PRKN* (БП с ранним дебютом) с 6 пациентами с ранним дебютом, но без ассоциированных с БП мутаций (контрольная группа пациентов). У двух пациентов с мутацией и у трёх пациентов из группы “Контроль” была выявлена фокальная дистония, с учётом которой внутри обеих групп были дополнительно выделены подгруппы с дистонией и без дистонии.

У пациентов без дистонии доля пачечно-паузных нейронов в *PRKN* была значимо выше по сравнению с контрольной группой (Рис. 3, справа). Эти нейроны генерировали импульсы менее регулярно, чем аналогичные клетки в контрольной группе, о чём свидетельствовали более высокие значения коэффициента вариации и стандартного отклонения межимпульсного интервала. У пациентов с дистонией не было обнаружено различий между *PRKN* и контрольной группой ни в долях нейронов (Рис.3, слева), ни в параметрах их активности.

При этом у всех пациентов с дистонией, независимо от наличия мутации, доля пачечно-паузных клеток в субталамическом ядре была выше по сравнению с контрольными пациентами без дистонии (Рис. 3). Пачечно-паузные клетки у всех пациентов с дистонией имели более высокие показатели o-score в альфа- и низкочастотном бета-диапазонах по сравнению с *PRKN* пациентами без дистонии.

Распределение пиковых частот осцилляций нейронов и BUA по спектральным диапазонам не различалось только у пациентов с дистонией и без неё в контрольной группе, во всех остальных парах различия были значимыми. У всех пациентов контрольной группы большая часть пиков были сконцентрированы в альфа- либо низкочастотном бета-диапазонах (Рис. 4). У *PRKN*-пациентов с дистонией на широкий альфа-диапазон (8-13 Гц) пришлось 73 % всех пиков, при этом пики с частотой в диапазоне 13-20 Гц отсутствовали. Напротив, нейроны пациентов группы *PRKN* без дистонии не демонстрировали альфа-осцилляций. Примечательно, что у одного пациента группы *PRKN* без дистонии не было обнаружено ни одного пика ни в одном диапазоне.

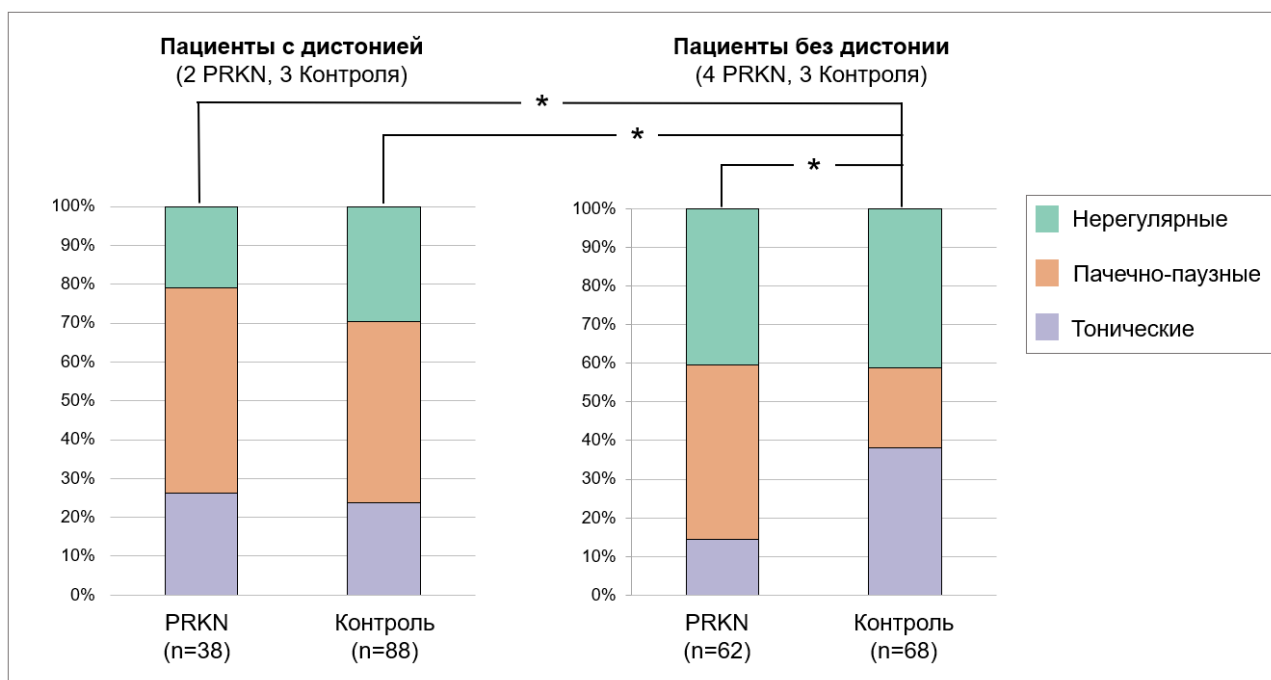


Рисунок 3. Пропорции трёх типов одиночных нейронов STN у пациентов с мутацией *PRKN* и в контрольной группе пациентов в зависимости от наличия дистонии.

* $p < 0.05$

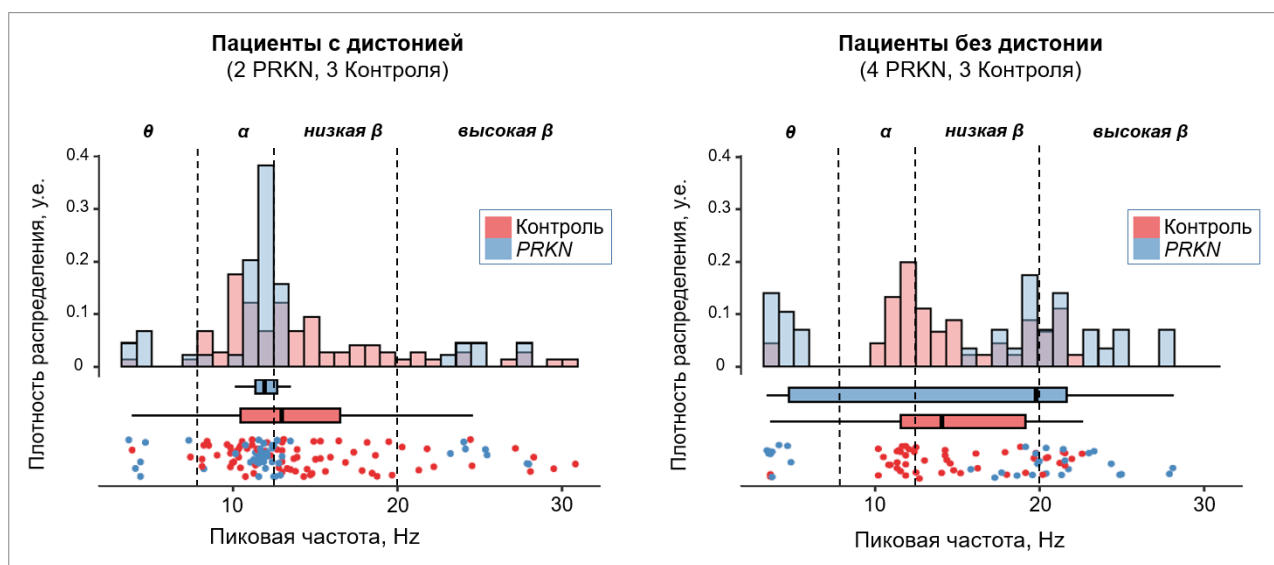


Рисунок 4. Распределение пиковых частот осцилляций одиночных нейронов и BUA у пациентов с мутацией *PRKN* и в контрольной группе в зависимости от наличия дистонии. Сплошная линия в центре ящиков отражает медиану, границы ящика — межквартильный размах, усы — диапазон Q5–Q95; пунктирные линии обозначают диапазоны: тета (4–8 Гц), альфа (8–12 Гц), низкочастотный бета (12–20 Гц) и высокочастотный бета (20–35 Гц).

Исследование 3. Сравнение активности GPe и GPi при болезни Паркинсона и цервикальной дистонии

В данном исследовании сравнивали активность сегментов бледного шара у 10 пациентов с болезнью Паркинсона и 11 пациентов с цервикальной дистонией (ЦД).

Различия в пропорциях нейронов с разным типом активности наблюдали только в GPi: у пациентов с БП в нём преобладали тонические нейроны (Рис. 5), при этом их частота импульсации была значимо выше, чем в ЦД.

И в GPi, и, в меньшей степени, в GPe присутствовали разнонаправленные различия в активности нейронов с разным паттерном между группами БП и ЦД. Так, например, в отличие от тонических нейронов, частота импульсации пачечных клеток в GPi была выше при ЦД. Корреляции с тяжестью двигательных нарушений в сегментах GP оказались менее выраженными, чем в STN: в GPe были выявлены корреляции в активности только пачечных нейронов, а в GPi – только у паузных.

Несмотря на различия в значениях o-score между некоторыми группами нейронов, при визуальном анализе спектров нейронов с высокими значениями o-score не удалось обнаружить клеток с выраженными осцилляциями в альфа (8-12 Гц) и бета (12-20 Гц, 20-30 Гц) диапазонах у пациентов с БП ни в GPe, ни в GPi.

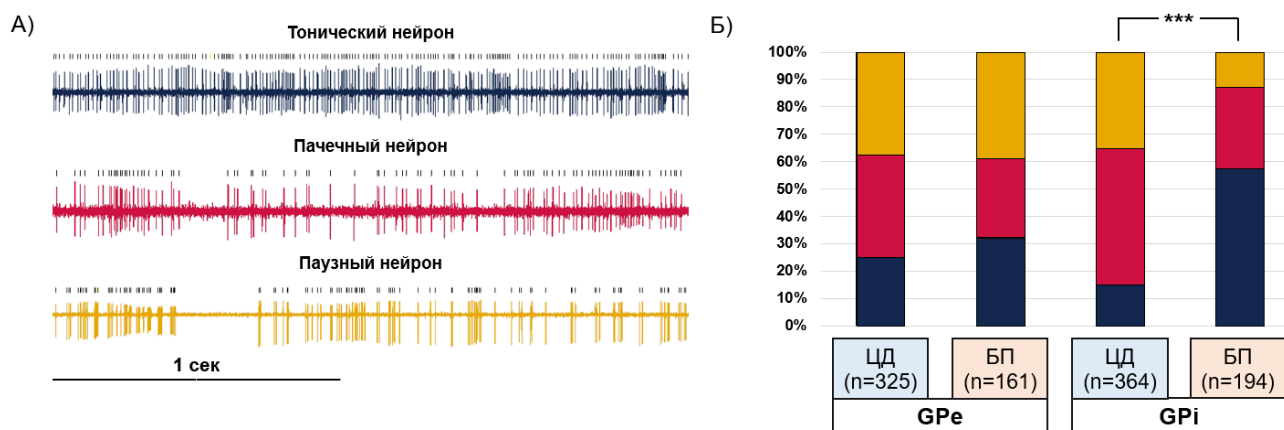


Рисунок 5. (А) Пример нейрограмм, из которых были выделены нейроны — тонический, пачечный и паузный, чёрными штрихами показаны временные метки ПД каждого нейрона после сортировки. (Б) Пропорции трёх типов нейронов в GPe и GPi у пациентов с паркинсонизмом (БП) и дистонией (ЦД). *** $p < 0.001$

Исследование 4. Сравнение активности GPe и GPi при болезни Паркинсона без леводопы и в состоянии лекарственной дискинезии

В данном исследовании активность GPe и GPi, записанную у двух пациентов с БП в состоянии лекарственной дискинезии (LID), сравнивали с активностью у трёх пациентов, не находившихся в момент записи под действием леводопы. Группа сравнения (OFF, 3 пациента) была подобрана на основании максимальной схожести ответа на леводопу, возраста на момент операции, продолжительности болезни и тяжести симптомов.

Как и при сравнении с ЦД, различия в пропорциях нейронов обнаружены только в GPi: в группе OFF было больше клеток с тонической активностью, при этом их частота импульсации была значимо выше, а стандартное отклонение МСИ ниже по сравнению с LID (Рис. 6А). Различия в локализации нейронов были найдены только в группе GPi LID: паузные нейроны находились в нижней половине ядра (Рис. 6Б).

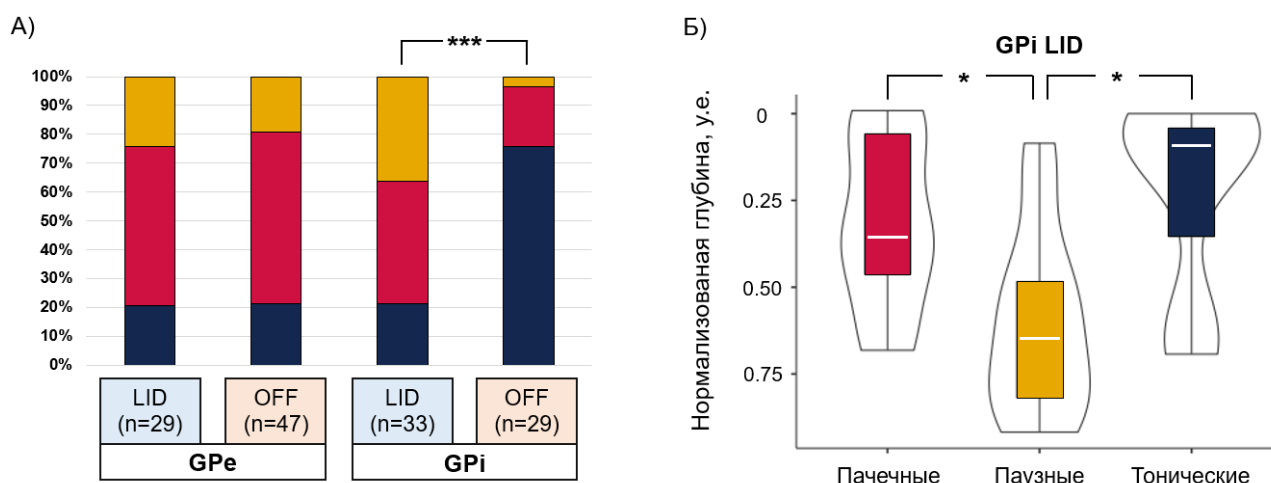


Рисунок 6. (А) Доли тонических, пачечных и паузных нейронов в GPe и GPi в группах пациентов с лекарственной дисикинезией (LID) и не принимавших леводопу (OFF). (Б) Распределение типов нейронов вдоль траектории микроэлектрода (0 — точка входа, 1 — точка выхода из GPi) в группе "LID"; линия в ящиках обозначает медиану, усы обозначают размах. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$

При анализе общей активности GPi (без разделения нейронов на кластеры) были выявлены значимые различия не только в частоте импульсации и метриках нерегулярности (коэффициент вариации принимает высокие значения, если активность нерегулярная, индекс асимметрии — низкие), но и в o-score в обоих бета-поддиапазонах (Рис. 7). В GPe различий ни в одном параметре обнаружено не было.

Ни один нейрон (в обеих структурах) с высокими значениями o-score в 8-12 Гц и 12-20 Гц не имел выраженных пиков на спектре. Тем не менее, были обнаружены 2 нейрона с выраженным пиком в диапазоне 20-30 Гц; оба принадлежали к GPi LID, были паузными, и их ритмическая активность проявлялась в генерации одиночных спайков либо коротких пачек (не более 3 ПД), а средняя частота импульсации совпадала с пиковой частотой на спектре. Можно предположить, что корреляция o-score 20-30 Гц в GPi LID с глубиной (Рис. 7В) связана с наличием в вентролатеральном GPi паузных клеток с подобной активностью; неизвестно, однако, является ли она истинно ритмической или представляет собой артефакт спектрального анализа.

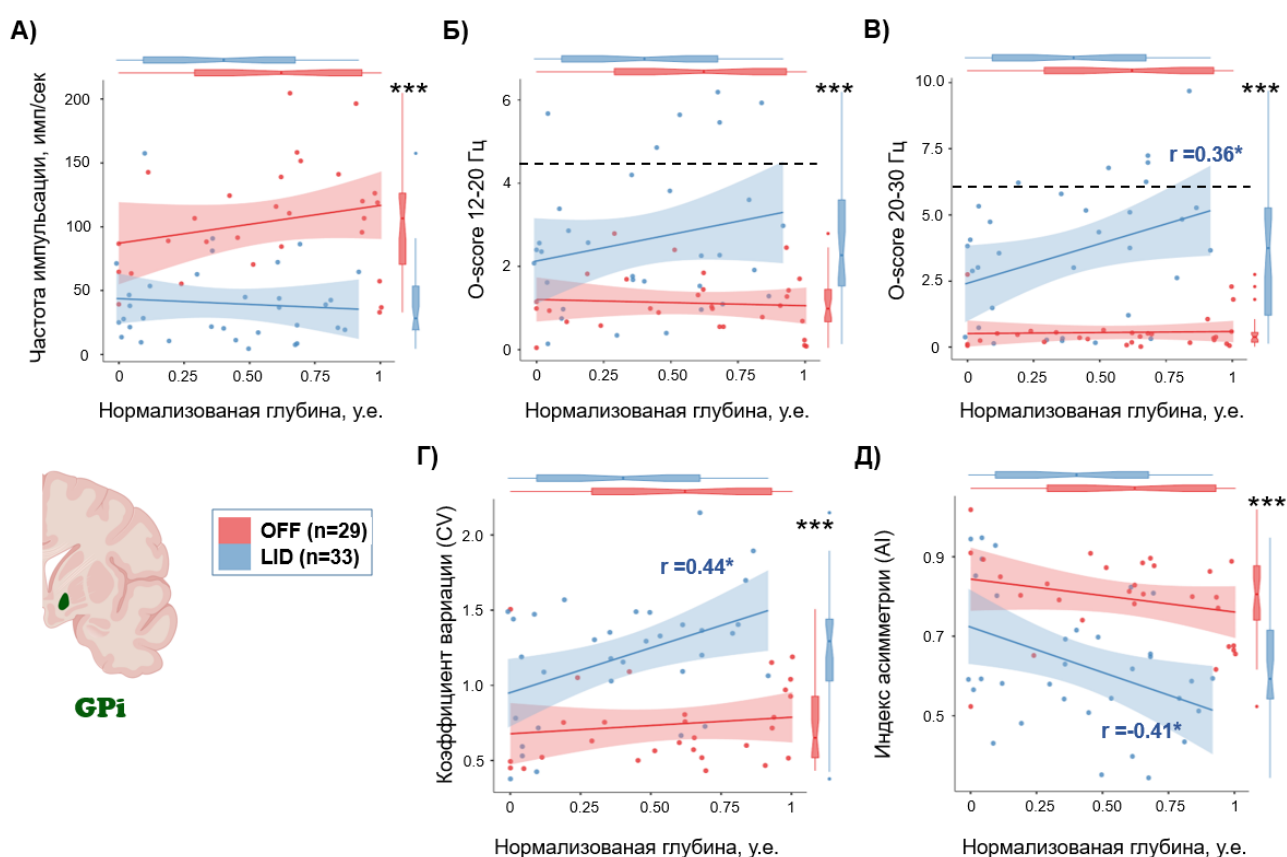


Рисунок 7. Распределение частоты импульсации (А), коэффициента ритмичности в диапазоне 12–20 Гц (Б) и в диапазоне 20–30 Гц (В), коэффициента вариации (Г) и индекса асимметрии (Д) нейронов GPi в зависимости от их относительной глубины. Ящики отображают межквартильный размах, штрихи обозначают медианы, усы охватывают размах, точки обозначают выбросы. Пунктирные линии на (Б) и (В) отражают 95-перцентильный порог для значений o-score в текущем спектральном диапазоне (общий для GPe и GPi). *** $p < 0.001$, * $p < 0.05$, коэффициент корреляции Спирмена приведён, если корреляция является значимой.

III. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные, полученные в настоящей работе, дополняют существующие модели активности базальных ганглий в норме и при двигательных нарушениях и имеют прикладное значение. Результаты работы дополняют положения модели гиперактивности (DeLong, 1990). При изучении активности у пациентов с клинической асимметрией болезни Паркинсона было показано, что, по крайней мере на поздней стадии заболевания, тяжесть двигательных нарушений не связана с повышением частоты импульсации нейронов STN. В то же время, хотя большая часть нейронов GPi при БП действительно имеют тоническую высокочастотную активность, их частота импульсации также не коррелирует с тяжестью брадикинезии и ригидности. Можно объяснить данные наблюдения тем, что физиологический предел повышения частоты разряда у нейронов STN и GPi достигается уже на более ранних стадиях болезни. При этом у пациентов с лекарственной дискинезией, т.е. находящихся под действием леводопы, частота импульсации нейронов GPi оказалась снижена по сравнению с пациентами, не принимавшими препарат, что соответствует положениям модели.

Полученные результаты также дополняют модель изменения паттерна. Было показано, что и в STN, и в обоих сегментах GP существуют нейроны, активность которых модулируется в зависимости от клинических проявлений болезни и (в Исследовании 4) от дофамин-заместительной терапии. Важно, что изменения активности, по-видимому, неодинаковы для разных типов нейронов, что подтверждает современные представления об анатомической и функциональной гетерогенности GPi (Wallace et al., 2017) и GPe (Courtney et al., 2023). Вероятно, в будущих исследованиях удастся сопоставить анатомический и функциональный тип каждого нейрона во всех структурах базальных ганглиев и соотнести их с типичной для этих нейронов активностью, что позволит точнее прогнозировать эффект хирургического вмешательства у пациентов с двигательными нарушениями.

Полученные результаты интересны и с точки зрения изучения ритмической активности в базальных ганглиях. Так, в Исследовании 1 удалось показать, что осцилляции одиночных нейронов в STN, причём не только в бета, но и в альфа диапазоне, коррелируют с тяжестью гипокинетических симптомов БП. В то же время, результаты Исследования 2 позволяют предположить, что альфа-осцилляции как феномен в STN могут иметь разную интерпретацию в зависимости от генотипа

пациента: так, в группе с мутацией в гене *PRKN*, в отличие от контрольной группы, они присутствовали только у пациентов с фокальной дистонией. Также наши результаты указывают на то, что, несмотря на часто наблюдаемую ритмическую активность в локальных потенциалах поля (LFP) (Kühn et al., 2009; Rahamim et al., 2023), записанных в базальных ганглиях, одиночные нейроны с выраженными осцилляциями в STN, GPe и GPi довольно редки, и природа этого кажущегося противоречия требует дальнейшего изучения.

С практической точки зрения важным результатом настоящей работы является подтверждение того, что некоторые мутации, например, в гене *PRKN*, как и наличие фокальной дистонии, могут коррелировать с активностью STN. Мы предполагаем, что при изучении форм болезни Паркинсона с ранним началом в будущих исследованиях необходимо учитывать наличие вторичных гиперкинетических нарушений, поскольку от этого зависит корректная интерпретация выявленных электрофизиологических биомаркеров болезни.

Важным результатом является выявленное сходство в активности GPe и GPi у пациентов с лекарственной дискинезией на фоне болезни Паркинсона и с цервикальной дистонией. Несмотря на то, что прямое сравнение данных групп не проводили из-за фенотипической разнородности группы пациентов с ЦД, выявленные сходства позволяют предположить, что LID как вторичный гиперкинез может иметь общие с первичными гиперкинетическими нарушениями маркеры в активности базальных ганглиев. В случае, если обнаруженная ритмическая активность нейронов вентролатерального GPi в диапазоне 20-30 Гц является истинной, можно предположить её связь с улучшением двигательной активности (Oswal et al., 2021). С другой стороны, она может быть также связана и с возникновением нежелательных движений, т.е. быть патологической — однозначно установить это в рамках данной работы невозможно. Принимая во внимание тот факт, что различия в активности нейронов GPi между пациентами под действием леводопы и без неё в целом сильнее всего выражены в вентролатеральной области ядра, можно предположить, что нейроны именно этой зоны оказываются чувствительнее других к уровню доступного дофамина. Если это так, то дальнейшее изучение их активности может дополнить аналогичные эмпирические наблюдения из хирургической практики (Wong et al., 2021) и заложить основу для точечного подавления лекарственной дискинезии.

Выводы:

1. Выраженность ритмической активности пачечно-паузных нейронов в субталамическом ядре в альфа-бета (8-20 Гц) диапазоне коррелирует с тяжестью брадикинезии и ригидности у пациентов с клинической асимметрией болезни Паркинсона.
2. Для субталамического ядра при *PRKN*-ассоциированной форме БП характерен нерегулярный и пачечно-паузный паттерн активности одиночных нейронов, без выраженных осцилляций в диапазоне 8-20 Гц при отсутствии у пациента фокальной дистонии.
3. Ритмическая активность нейронов субталамического ядра в альфа-диапазоне (8-12 Гц) характерна для идиопатической БП с ранним дебютом вне зависимости от наличия фокальной дистонии, но в *PRKN*-БП выражена только у пациентов с данным симптомом.
4. Состояние лекарственной дискинезии при БП характеризуется изменениями в активности одиночных нейронов внутреннего сегмента бледного шара, сходными с таковыми при цервикальной дистонии.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.015.7 по специальности и отрасли науки:

1. **Pavlovsky P.**, Sayfulina K., Gamaleya A., Tomskiy A., Belova E., Sedov A. Clinical asymmetry in Parkinson's disease is characterized by prevalence of subthalamic pause-burst neurons and alpha-beta oscillations // *Clinical Neurophysiology*. 2024. Vol. 165. pp. 36-43. EDN: LEAMZO. Импакт-фактор 3.4 (JIF). (0.84/0.42)*
2. Sedov A., **Pavlovsky P.**, Filyushkina V., Dzhalaioniya I., Semenova U., Zakharov N., Gamaleya A., Tomskiy A., Shaikh A.G. Pallidal Spike-Train Variability and Randomness Are the Most Important Signatures to Classify Parkinson's Disease and Cervical Dystonia // *European Journal of Neuroscience*. 2025. Vol. 61. №2. P. e16653. EDN: QGVQSQ. Импакт-фактор 2.5 (JIF). (0.64/0.16)*
3. **Pavlovsky P.**, Gamaleya A., Asriyants S., Tomskiy A., Filyushkina V., Napalkov D., Sedov A. Pallidal activity in Parkinson's disease patients with intraoperative dyskinesias // *Clinical Neurophysiology*. 2025. Vol. 177. P. 2110804. EDN: IPIXDW. Импакт-фактор 3.4 (JIF). (0.72/0.36)*
4. **Pavlovsky P.**, Golik A., Gamaleya A., Tomskiy A., Shulskaya M., Sedov A., Slominsky P., Belova E. Altered subthalamic alpha-beta oscillations in PRKN-associated early onset Parkinson's disease in relation to off-dystonia // *Parkinsonism & Related Disorders*. 2026. Vol. 143. P. 108165. EDN: WCMAZK. Импакт-фактор 4.3 (JIF). (0.33/0.17)*

* Объём в усл.печ.л./вклад автора в усл.печ.л.