

*На правах рукописи*

**СЕЛИВЁРСТОВА ЕВГЕНИЯ ВАЛЕРЬЕВНА**

**Структурные и функциональные изменения головного мозга  
на ранней стадии болезни Паркинсона:  
клинико-нейровизуализационное исследование**

14.01.11 – нервные болезни

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2015

**Работа выполнена** в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор  
кандидат медицинских наук

**Иллариошкин Сергей Николаевич**  
**Коновалов Родион Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

**Авакян Гагик Норайрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Синицын Валентин Евгеньевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, руководитель Центра лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» ноября 2015 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80 и на сайте [www.neurology.ru](http://www.neurology.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01  
кандидат медицинских наук

**Гнедовская Елена Владимировна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Болезнь Паркинсона (БП) – распространенное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся брадикинезией, тремором и ригидностью в сочетании с расстройствами ходьбы и равновесия, присоединяющимися по мере нарастания тяжести процесса. У пациентов с БП имеет место также ряд немоторных проявлений (когнитивные расстройства, депрессия, апатия, расстройства сна, нарушение цветового зрения и др.). Симптоматическая терапия БП, ориентированная на коррекцию нейротрансмиссионного дисбаланса, наиболее эффективна в ранней стадии, причем своевременное назначение адекватной терапии имеет ключевое значение для дальнейшего течения заболевания и профилактики возможных осложнений [Левин, Федорова, 2014].

Таким образом, поиск информативных биомаркеров БП с целью ранней объективизации изменений ЦНС, а также оценки течения заболевания на фоне проводимой терапии, является актуальной задачей. В этой связи одним из перспективных направлений в настоящее время признается верификация нейровизуализационных признаков БП, в том числе с использованием методик, позволяющих оценить функциональные изменения мозга. Особый интерес представляет новый вариант функциональной МРТ – так называемая *функциональная МРТ покоя* (фМРТп, англ. resting-state functional MRI), которая позволяет «улавливать» низкочастотные (менее 0,1 Гц) колебания BOLD-сигнала, вызванные спонтанной активностью нейронов головного мозга, в получаемых временных последовательностях [Biswal et al., 1996; Fox, Greicius, 2010]. При фМРТп исследуется *функциональная связность* зон головного мозга в состоянии покоя.

Различные отделы головного мозга взаимодействуют друг с другом, участвуя в реализации той или иной программы и формируя интегративную систему, в рамках которой поступающая в мозг информация подвергается постоянной обработке центрами, структурно или функционально связанными между собой. Имеющие синхронную активность и частоту колебаний нейроны могут объединяться в группы (зоны, кластеры). Нейрональные участки с синхронной низкочастотной активностью формируют так называемые *сети покоя* (СП). Существует довольно большое количество СП головного мозга (не менее 23), но визуализируются далеко не все из них [Doucet et al., 2011]. Всегда выявляется так называемая *Default mode network – сеть*

*пассивного режима работы головного мозга (СПРР)*. Она состоит из пространственно разобщенных, но функционально связанных между собой участков серого вещества области предклиньев, задних отделов поясных извилин (интеграция когнитивных и эмоциональных процессов), медиальных лобных отделов (процессы памяти и, предположительно, мышления), а также нижней теменной области (зрительно-пространственное восприятие) [Mason et al., 2007; Buckner et al., 2008]. СПРР отличается от иных СП тем, что ее активность значительно повышается в состоянии покоя по сравнению с выполнением когнитивных задач, что наглядно характеризует наличие базовой активности нейронов головного мозга в состоянии покоя [Gusnard, et al., 2001].

Установление особенностей СПРР и паттерна реорганизация нейрональной активности в ее пределах при нейродегенеративных заболеваниях и, в частности, при БП, представляется чрезвычайно важным, поскольку это может помочь в оценке нейропластических перестроек и реорганизации коры головного мозга, уточнить механизмы компенсации на фоне различных неврологических расстройств и особенности действия применяемых лекарственных препаратов. Это имеет особенно большое значение в ранних стадиях нейродегенерации, когда нейропластический потенциал ЦНС еще достаточно велик.

Информативным методом оценки тонких (микроструктурных) изменений объема вещества головного мозга является *воксел-ориентированная морфометрия* (ВОМ) (Voxel-Based Morphometry, VBM). Новой и перспективной задачей неврологии является ВОМ-исследование объема серого вещества в зонах, входящих в состав СП головного мозга, а также сопоставление получаемых результатов с данными фМРТп.

**Цель исследования:** клинико-нейровизуализационный анализ болезни Паркинсона на ранних ее стадиях, в том числе у пациентов, не принимавших лекарственных препаратов, с применением функциональной МРТ покоя (фМРТп) и воксел-ориентированной морфометрии (ВОМ) головного мозга.

**Задачи работы:**

1. Выявить СПРР головного мозга в группе нормы и в исследуемых группах пациентов с БП.
2. Определить особенности паттерна спонтанной нейрональной активности СПРР при проведении фМРТп у пациентов с БП.

3. Провести морфометрический анализ зон, входящих в состав СПРР, в группах пациентов и у клинически здоровых добровольцев, а также провести сопоставление данных, полученных с использованием методов фМРТп и ВОМ.

4. Сопоставить клинические и нейровизуализационные характеристики обследованных пациентов в ранней стадии БП.

5. Оценить возможность применения изученных нейровизуализационных характеристик в качестве биомаркеров прогрессирования нейродегенеративного процесса при БП.

### **Научная новизна**

Впервые в России проведено изучение фМРТп-паттерна при БП в контексте поиска возможных нейровизуализационных биомаркеров нейродегенеративного процесса, выявлены особенности активности сети пассивного режима работы у пациентов с БП по сравнению с группой клинически здоровых добровольцев. Показано, что уменьшение объема спонтанной нейрональной активности в нижней теменной доле правого полушария большого мозга является общей характеристикой работы головного мозга у пациентов с ранней стадией БП, независимо от проводимого лечения. Взаимосвязь выявляемых изменений в данной области с результатами нейропсихологического и неврологического тестирования позволяет рассматривать их в качестве нейровизуализационного коррелята характерных для ранней стадии БП зрительно-пространственных нарушений.

Результаты изменения спонтанной нейрональной активности сопоставлены с морфометрическими (ВОМ) и клиническими данными. Выявлено отчетливое изменение функциональной и микроструктурной организации головного мозга, в том числе увеличение объема правого предклинья у нелеченых пациентов и его уменьшение на фоне проводимой терапии, что отражает сложную комбинацию пластических компенсаторных перестроек и нарастающих изменений нейродегенеративного характера в ЦНС. Установлено, что в группе нелеченых больных БП с увеличением объема правого предклинья отмечается статистически значимое увеличение его спонтанной нейрональной активности, а также тенденция к увеличению активности в зоне средней лобной извилины (части префронтальной коры, ответственной за корково-подкорковые связи). У пациентов, находящихся на лечении, уменьшение объема правого предклинья сопровождается тенденцией к

увеличению спонтанной нейрональной активности в предклинье левой гемисферы большого мозга. Указанные корреляционные связи свидетельствуют о многовариантности компенсаторных механизмов, сопровождающих развитие патологии ЦНС в ранней стадии БП, и могут служить чувствительным биомаркером нейродегенеративного процесса на ранних этапах заболевания.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные результаты фМРТп и ВОМ вносят вклад в понимание закономерностей течения и стадийности нейродегенеративного процесса в ранних стадиях БП, в том числе на фоне проводимой терапии. Разнонаправленные функциональные изменения зон спонтанной нейрональной активности в пределах сети пассивного режима работы головного мозга у леченых и нелеченых пациентов с БП могут отражать феномен нейропластичности и реорганизацию функционирования головного мозга в целом. Видимые изменения при ВОМ у пациентов с впервые выявленной патологией – увеличение объема правого предклинья – свидетельствуют о компенсаторной гипертрофии данной структуры, тогда как уменьшение объема правого предклинья у леченых пациентов является следствием постепенно нарастающего нейродегенеративного процесса и преобладания процессов атрофического характера.

Изучение структурно-функциональных перестроек головного мозга с помощью фМРТп и ВОМ может быть рекомендовано в качестве нового инструментального нейровизуализационного метода, позволяющего объективизировать наличие и течение нейродегенеративного процесса в ранней стадии БП. Выявляемые разнонаправленные изменения паттерна активности зон, входящих в состав сети пассивного режима работы головного мозга, свидетельствуют о рекрутировании новых функциональных взаимосвязей по мере прогрессирования заболевания.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Уже в ранних стадиях БП, несмотря на небольшую выраженность моторных и немоторных симптомов, имеют место четкие изменения функциональной коннективности головного мозга, затрагивающие СПРР, причем паттерн спонтанной нейрональной активности имеет свои особенности в зависимости от конкретной стадии заболевания и проводимой противопаркинсонической терапии.

2. Уменьшение активности в нижней теменной доле правого полушария большого мозга у всех пациентов, независимо от фактора лечения, может отражать базовые характеристики нейродегенеративного процесса в ранней стадии БП, приводящие, в частности, к формированию характерных для БП зрительно-пространственных нарушений. Наблюдаемые в дальнейшем изменения кортикальной реорганизации отражают рекрутирование новых функциональных взаимосвязей по мере прогрессирования заболевания.

3. Одним из механизмов нейропластичности на наиболее ранних этапах развития заболевания является увеличение объема правого предклинья, выявляемое при проведении воксел-ориентированной морфометрии, что может свидетельствовать о компенсаторной гипертрофии данной структуры. Выявленное уменьшение правого предклинья у пациентов с БП, находящихся на лечении, может отражать постепенно нарастающую атрофию в более поздней стадии болезни на фоне продолжающегося нейродегенеративного процесса.

4. Имеются определенные корреляционные связи между спонтанной нейрональной активностью и объемом ряда структур, входящих в состав СПРР (предклинья, средней лобной извилины), что отражает компенсаторные механизмы, развивающиеся в ЦНС у пациентов с ранними стадиями БП.

#### **Апробация работы.**

Состоялась на совместном заседании научных сотрудников 1-го, 3-го, 5-го неврологических отделений, отделения лучевой диагностики, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения реанимации и интенсивной терапии, лаборатории клинической нейрофизиологии и лаборатории ультразвуковой диагностики ФГБНУ НЦН 16.07.2015 г.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на: Невском радиологическом форуме (Санкт-Петербург, 2014); семинаре «Функциональная МРТ головного мозга: наука и практика» ФГБУ ЛРЦ Минздрава России (Москва, 2014); Конгрессе Российской ассоциации радиологов (Москва, 2014); Научно-практическом мероприятии по современным проблемам неврологии ФГБНУ НЦН (Москва, 2014), Всероссийской конференции «Фундаментальные проблемы нейронаук: «функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация» (Москва, 2014); 30<sup>th</sup> International Congress of Clinical Neurophysiology (Berlin, Germany,

2014); 8<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Stockholm, 2014); XX Symposium Neuroradiologicum (Istanbul, 2014); XXI Congress of European Society of Radiology (Vienna, 2015), 38<sup>th</sup> ESNR – European Society of Neuroradiology (Naples, 2015).

#### **Внедрение результатов работы.**

Полученные результаты внедрены в практику работы 5-го неврологического отделения и отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН.

#### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, подана патентная заявка на изобретение № 2015115287.

#### **Личный вклад автора.**

Автору принадлежит определяющая роль в клиническом отборе пациентов, участии на всех этапах клинического обследования, сбора анамнестических данных, составления истории болезни, разработке протокола исследования, постановке цели и задач, обосновании выводов и практических рекомендаций. Клинико-нейровизуализационное исследование с применением методов функциональной магнитно-резонансной томографии покоя, воксел-ориентированной морфометрии, последующая обработка и статистический анализ данных выполнены лично автором.

#### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста, включает 19 таблиц и 26 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных больных и методов исследования, собственных результатов и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, насчитывающего 185 источников (в том числе 37 отечественных и 148 иностранных работ).



## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Общая характеристика обследованных лиц.** Работа проводилась в ФБГНУ НЦН на базе 5-го неврологического отделения и отделения лучевой диагностики. Обследуемые были разделены на 3 группы: группа здоровых добровольцев и две группы пациентов с БП на ранних этапах заболевания, отобранных согласно критериям Банка Мозга британского общества по изучению БП. Всего был обследован 41 пациент с БП: группу 2 составили пациенты с БП, принимающие противопаркинсоническое лечение, группу 3 – пациенты с впервые выявленной БП, не принимающие противопаркинсоническое лечение. Группы здоровых добровольцев и пациентов с БП обследовались однократно. Все исследуемые были правши (Oldfield, 1971), подписали информированное согласие на участие в исследовании. В группу здоровых добровольцев вошли 20 человек без заболеваний ЦНС, из них 10 женщин, 10 мужчин, средний возраст –  $43,0 \pm 14,4$  года. Вторую группу составили 25 пациентов с БП, из них 16 женщин, 9 мужчин, находившиеся на лечении агонистами дофаминовых рецепторов и/или препаратами леводопы. Средний возраст пациентов –  $61,5 \pm 10,2$  года, средняя продолжительность – 30 [18; 60] месяцев. В третью группу вошли 16 пациентов, из них 7 женщин, 9 мужчин. Средний возраст составил  $54,6 \pm 10,7$  года, средняя продолжительность заболевания – 12 [12; 24] месяцев. При обработке полученных фМРТп и ВОМ данных были учтены отличия по полу и возрасту всех исследуемых, а также длительность заболевания в группах пациентов.

**Методы.** Для объективизации степени выраженности имеющегося неврологического дефицита у пациентов были применены следующие шкалы: унифицированная рейтинговая шкала БП (UPDRS), где максимальная оценка (199 баллов) соответствует максимальной инвалидности, оценка 0 – ее отсутствию; шкала Хён и Яр (Hoен&Yar) для оценки выраженности функциональных расстройств при БП, включающая пять стадий болезни – от стадии I с односторонней симптоматикой (гемипаркинсонизмом) до стадии V – полной инвалидизации; монреальская шкала (MoCa) когнитивной оценки – для скрининга когнитивных нарушений.

Всем обследуемым проводилась МРТ головного мозга на магнитно-резонансном томографе Magnetom Avanto (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла. Протокол МРТ-исследования головного мозга включал: режим T2-взвешенных изображений (T2-ВИ) с целью скрининга очагового

поражения вещества головного мозга; режим 3D-T1 градиентное эхо (Gradient Echo) с изотропным вокселем с последующей реконструкцией структурных изображений в любых проекциях для ВОМ; фМРТп в режиме T2 градиентное эхо (T2\*) в аксиальной проекции. При фМРТп всем исследуемым предлагалась инструкция: лежать спокойно, с закрытыми глазами (для исключения стимулирования зрительного анализатора), в наушниках (уменьшение стимулирования слухового анализатора), быть максимально расслабленными и не думать ни о чем конкретном, не засыпать.

Обработка полученных функциональных данных состояла из нескольких пошаговых математических этапов в программе SPM версий 5 и 8, (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) и включила упорядочивание (Slicetiming), выравнивание (Realign), пространственную нормализацию (Normalizing), сглаживание (Smoothing). С целью выявления синхронных зон низкочастотной активности СПРП функциональные данные фМРТп далее обрабатывались в приложении для MATLAB GIFT v2,0 (Group ICA off MRI Tool box, групповой анализ независимых компонент) с построением карт независимых компонент. Анализ состоял из произвольно выбранных 25 компонент. Просмотр индивидуальных компонент и поиск сетей покоя осуществлялся в панели просмотра результатов обработки GIFT (Component Viewer для GIFT v. 2.0). Проводился групповой анализ зон интереса в отдельных группах здоровых добровольцев, пациентов с БП (one-sample t-test), а также между вышеуказанными группами (two-sample t-test) на базе SPM (для MATLAB) с получением цветных карт с зонами нейрональной активности головного мозга в состоянии покоя, где функциональные данные совмещаются с анатомическими срезами. Также были получены данные в математическом формате с указанием уровня статистической значимости зоны спонтанной нейрональной активности, ее объема на кластерном уровне в вокселях с координатами в стереоскопическом пространстве MNI {x, y, z}.

Было проведено сравнение между группами здоровых добровольцев и всеми пациентами с БП; между группой здоровых добровольцев и леченых пациентов (группа 2); между группой здоровых добровольцев и не леченых пациентов (группа 3) и между группами пациентов с БП. Порог статистической значимости –  $p < 0,05$ , пороговый сигнал (T)  $\geq 2,82$  (<http://www.restfmri.net/forum/REST>). Просмотр и представление зон интереса также осуществлялся в приложении SPM xjView 8.4

(Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine). В интересующих зонах нейрональной активности в каждом полушарии сравнивался объем зон в вокселях.

Морфометрический анализ был проведен в программе SPM8 методом воксел-ориентированной морфометрии (ВОМ). Метод позволяет отдельно от белого вещества и ликвора оценить объем серого вещества. Обработка ВОМ-данных также включает пошаговые математические этапы: сегментирование (Segmentation), нормализацию (Normalizing), сглаживание (Smoothing) каждого T1-MPR-среза. В данной работе оценивался объем серого вещества в пределах зон, входящих в состав СПРР (использовалась маска для зон СПРР). Порог статистической значимости  $p < 0,05$ . Просмотр зон осуществлялся в вышеуказанном приложении SPM xjView 8.4.

**Статистическая обработка результатов**, кроме вышеуказанного статистического анализа результатов на базе MATLAB, проводилась в программах Microsoft Excel и SPSS 20,0 с использованием непараметрических методов: U-критерия Манн-Уитни (Mann-Whitney U-Test) – сопоставление двух независимых групп по количественному признаку; ROC-анализа и описательной статистики. Данные представлены в виде среднего значения (mean), стандартного отклонения ( $\pm SD$ , стандартное отклонение), медианы (Me), 25% и 75% квартилей. Статистически значимыми считались результаты  $p < 0,05$ .

Диссертационное исследование «Структурные и функциональные изменения головного мозга на ранних стадиях болезни Паркинсона: клинко-нейровизуализационное исследование» одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН, протокол № 6/13 от 13.06.13 г., все пациенты перед выполнением исследовательских процедур прошли процедуру подписания информированного согласия.

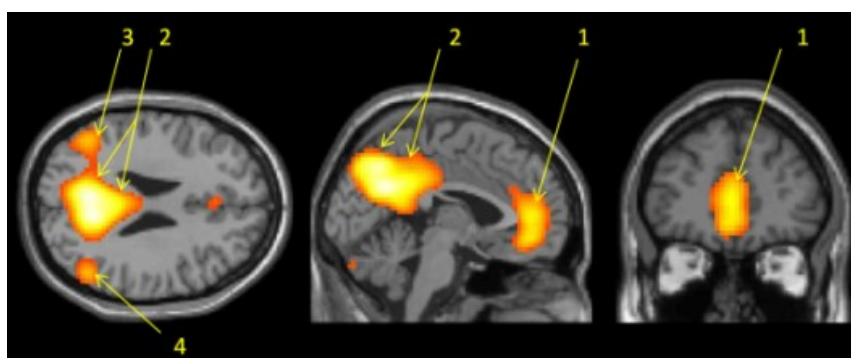
## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Демографические и клинические характеристики обследованных пациентов с БП представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Демографические и клинические характеристики пациентов с болезнью Паркинсона на момент включения в исследование. Данные представлены в виде медианы и [1, 3 квантилей].

	Здоровые добровольцы	Пациенты с болезнью Паркинсона		Различия между группами (p)
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Число обследованных	20	25	16	
Возраст (лет)	43±14,35	61,5±10,2	54,6±10,7	p<0,001*
Пол (муж/жен)	10/10	9/16	9/7	p>0,05*
Длительность заболевания (мес.)	-	30 [18; 60]	12 [12; 24]	p=0,03
Оценка по шкале UPDRS (баллы)	-	28,0 [25; 30]	28 [24; 30]	p>0,05
Оценка по шкале MoCa (баллы)	-	27,5 [25; 28]	28 [26; 29]	p>0,05
Оценка по школе Hoehn&Yahr	-	1–3	2–2,5	p>0,05

\*значения p<0,001 при сопоставлении группа 1 и 2, 1 и 3.



**Рисунок 1.** фМРТп: зоны спонтанной нейрональной активности СПРР в трех проекциях в группе здоровых добровольцев. 1 – медиальные отделы лобных долей, 2 – задние отделы поясных извилин, предклинья, 3 – нижние отделы теменных долей левого полушария большого мозга, 4 – нижние отделы теменных долей правого полушария большого мозга. One-sample-t-test, p<0,05.

При анализе полученных фМРТп-данных СПРР были выявлены в каждой обследованной группе (рисунок 1, таблица2).

**Таблица 2.** Зоны спонтанной нейрональной активности, входящие в состав СПРР, выявляемые у здоровых добровольцев и пациентов с БП.

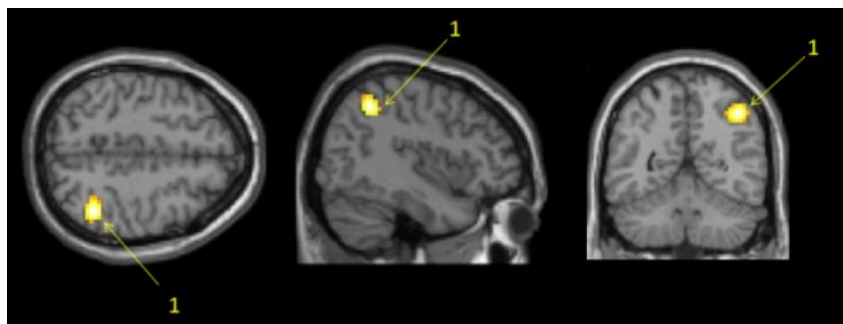
Зоны, входящие в состав СПРР	Группа здоровых добровольцев $p_{Fwe-corr} < 0,05$			Группа пациентов с БП $p_{Fwe-corr} < 0,05$		
	Объем зон в вокселях	T	MNI координаты пиков зон [x; y; z], мм	Объем зон в вокселях	T	MNI координаты пиков зон [x; y; z], мм
Передние отделы поясных извилин, медиальные отделы лобных долей	557	5,22	[-3; 51; 21]	1441	7,47	[18; 36; 51]*
		6,47	[0; 48; 6]		3,78	[21; 21; 54]
					7,61	[3; 33; 27]
		6,88	[-6; 42; -12]		6,87	[-3; 51; -18]
				7,80	[-6; 57; 21]	
Задние отделы поясных извилин, предклинья	1815	8,15	[9; -60; 27]	2063	13,0	[-6; -54; 27]
		10,45	[0; -63; 45]		12,05	[-6; -60; 42]
		7,72	[-3; -57; 27]		10,12	[0; -48; 36]
нижние отделы правой теменной доли	375	5,75	[54; -60; 27]	512	8,09	[45; -63; 33]
		4,74	[42; -48; 33]		7,00	[51; -54; 39]
		5,48	[48; -60; 36]			
		5,42	[55; -21; -6]		6,94	[51; 54; 21]
нижние отделы левой теменной доли	834	5,22	[-3; 51; 21]	622	9,84	[-48; -57; 39]
		5,14	[-45; 63; 36]		8,69	[-42; -63; 24]
		4,89	[-42; -54; 39]			
		6,16	[-45; -60; 15]			

*Примечание.* \* Здесь и далее в таблицах: для некоторых структур ЦНС определялись несколько значимых 3D-координат пиков зоны.

Особенности паттерна спонтанной нейрональной активности в зонах СПРР у пациентов с БП (в общей группе, в группах 2 и 3) анализировались с учетом различий по полу и возрасту (сравнение двух независимых групп, two-sample-t-test).

### **Результаты сравнения спонтанной нейрональной активности СПРР головного мозга между группой здоровых добровольцев и группой пациентов с БП, получающих терапию противопаркинсоническими средствами (группа 2)**

При сравнении группы здоровых добровольцев и группы пациентов с БП на фармакологическом лечении были выявлены особенности изменения спонтанной нейрональной активности у больных БП в зонах, входящих в состав СПРР (как уменьшение, так и увеличение активности). У пациентов с БП в сравнении с группой здоровых добровольцев определилось уменьшение нейрональной активности в правой нижней теменной доле – в зоне участвующей в зрительно-пространственном восприятии и входящей в состав СПРР (рис.2, таблица 3).



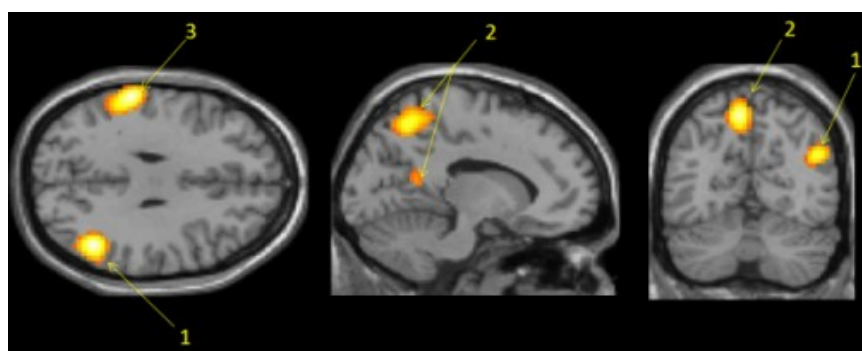
**Рисунок 2.** фМРТп: зона с уменьшением спонтанной нейрональной активности в трех проекциях, входящая в состав СПРРР, у пациентов группы 2 в сопоставлении с группой 1 (контроль). 1 – правая нижняя теменная доля. Two-sample-t-test,  $p < 0,05$ .

**Таблица 3.** Зона уменьшения объема спонтанной нейрональной активности, входящая в состав СПРР, у пациентов с БП на фоне противопаркинсонической терапии в сопоставлении с группой 1. Two-sample-t-test,  $p < 0,05$ .

	Объем зоны в вокселях	$p_{Fwe-corr} < 0,05$	T	3D координаты пика зоны [x; y; z], мм
Правая нижняя теменная доля	126	0,001	5,44	[33; -54; 48]

Вместе с тем, у пациентов с БП из группы 2 по сравнению с группой 1 отметилась статистически значимое увеличение объема спонтанной нейрональной активности (рис. 3, таблица 4) в следующих отделах головного мозга:

- левая надкраевая извилина;
- левое предклинье;
- правая угловая извилина.



**Рисунок 3.** фМРТп: зоны с увеличением спонтанной нейрональной активности в трех проекциях, входящие в состав СПРРР, у пациентов группы 2 в сопоставлении с группой 1 (контролем). 1 – правая угловая извилина; 2 – левое предклинье, 3 – левая надкраевая извилина. Two-sample-t-test,  $p < 0,05$ .

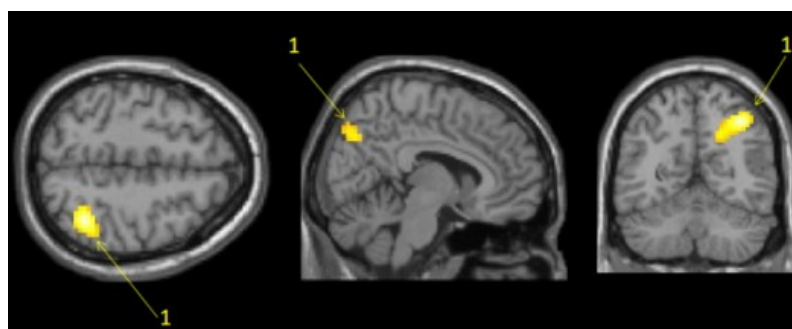
**Таблица 4.** Зоны увеличения объема спонтанной нейрональной активности, входящие в состав СПРР, у пациентов с БП на фоне противопаркинсонической терапии в сопоставлении с группой нормы. Two-sample-t-test,  $p < 0,05$ .

	Объем зоны в вокселях	$p_{FWE-corr} < 0,05$	T	3D координаты пиков зон [x; y; z], мм
Левая надкраевая извилина	106	0,007	3,69	[-54; -39; 34]
Левое предклинье	181	0,009	4,57	[-9; -60; 54]
Правая угловая извилина	567	$< 0,001$	5,19	[45; 60; -24]

Таким образом, у пациентов с БП на ранней стадии развития заболевания, принимающих агонисты дофаминовых рецепторов и/или препараты леводопы (группа 2), в сопоставлении с группой 1 (здоровыми добровольцами) имеет место достоверное изменение паттерна спонтанной нейрональной активности в пределах СПРР головного мозга, отражающее разнонаправленную реорганизацию зон нейрональной церебральной активности в составе данной сети.

**Результаты анализа спонтанной нейрональной активности СПРР головного мозга между группой здоровых добровольцев и пациентов с впервые выявленной БП (группа 3), не принимающих противопаркинсоническое лечение**

У пациентов группы 3 в сравнении с группой контроля определилось уменьшение нейрональной активности в правой нижней теменной доле. Полученные нами данные проиллюстрированы на рис.4, таблица5.



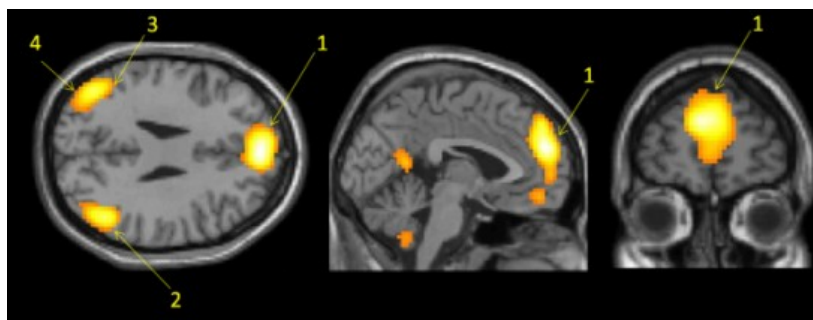
**Рисунок 4.** фМРТп: зона с уменьшением спонтанной нейрональной активности в трех проекциях, входящая в состав СПРР, у пациентов группы 3 в сопоставлении с группой 1 (контролем). 1 – правая нижняя теменная доля. Two-sample-t-test,  $p < 0,05$ .

**Таблица 5.** Зона уменьшения объема спонтанной нейрональной активности в составе СПРР у пациентов с БП, не получавших лечения, в сопоставлении с группой нормы. Two-sample-t-test,  $p < 0,05$ .

	Объем зоны в вокселях	$p_{FWE-corr} < 0,05$	T	3D координаты пика зоны [x; y; z], мм
Правая нижняя теменная доля	414	$< 0,001$	6,50	[33; -54; 48]

Наряду с уменьшением спонтанной нейрональной активности в вышеуказанной зоне, у пациентов с БП группы 3, в сопоставлении с группой контроля было выявлено увеличение спонтанной нейрональной активности в следующих зонах, входящих в состав СПРР (рис. 5, таблица 6):

- медиальные отделы левой лобной доли;
- угловая извилина правого полушария головного мозга;
- угловая извилина левого полушария головного мозга.



**Рисунок 5.** фМРТп: зоны с увеличением спонтанной нейрональной активности в трех проекциях, входящие в состав СПРР, у пациентов с группы 3 в сопоставлении с группой 1 (контролем). 1 – левая верхняя лобная извилина (медиальные отделы); 2 – правая угловая извилина; 3 – левая угловая извилина; 4 – левая надкраевая извилина. Two-sample-t-test,  $p < 0,05$ .

**Таблица 6.** Зоны увеличения объема спонтанной нейрональной активности, входящие в состав СПРР, у пациентов с БП, не получавших лечение (группа 3) в сопоставлении с группой нормы. Two-sample-t-test,  $p < 0,05$ .

	Объем зоны в вокселях	$p_{\text{FWE-corr}} < 0,05$	T	3D координаты пиков зон [x; y; z], мм
Левая верхняя лобная извилина (медиальные отделы)	1192	$< 0,001$	12,52	[-9; 57; 21]
Левая угловая извилина	322	$< 0,001$	6,68	[-42; -69; 30]
Левая надкраевая извилина	322	$< 0,001$	4,19	[-54; -54; 36]
Правая угловая извилина	567	$< 0,001$	5,19	[47; -69; 33]

Таким образом, при анализе СПРР головного мозга в группах здоровых добровольцев и пациентов с впервые выявленной БП, отмечается изменение спонтанной нейрональной активности в зонах, входящих в состав сети у пациентов с впервые выявленной БП. Зоны с изменением спонтанной нейрональной активности, входящие в состав СПРР, в группах пациентов с БП (общей группе, группе 2 и группе 3 в сравнении с группой 1), представлены в сводной таблице 7.



**Таблица 7.** Сводная таблица зон с изменением объема спонтанной нейрональной активности, входящих в состав СПРР, выявляемые в группах пациентов с БП относительно группы нормы.  $p_{FWЕ_{\text{сop}}}<0,05$ .

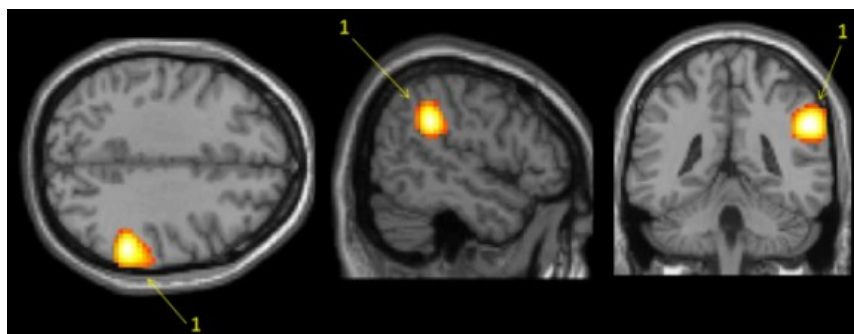
Зоны, входящие в состав СПРР	Изменение объема зоны спонтанной активности, относительно группы нормы: увеличение ↑, уменьшение ↓		
	Группа 2+3	Группа 2 (леченые пациенты)	Группа 3 (нелеченые пациенты)
Нижняя теменная долька (R)*	↓	↓	↓
Предклинье (медиальные отделы) (R)	↓	-	-
Предклинье (задненижние отделы) (R)	↑	-	-
Предклинье (передневерхние отделы) (R)	↑	-	-
Верхняя лобная извилина (медиальные отделы) (R)	↑	-	-
Угловая извилина (R)	↑	↑	↑
Угловая извилина (L)*	↑	-	↑
Предклинье (передневерхние отделы) (L)	↑	-	-
Предклинье (задненижние отделы) (L)	↑	-	-
Надкраевая извилина (L)	-	↑	↑
Предклинье (L)	-	↑	-
Верхняя лобная извилина (медиальные отделы) (L)	-	-	↑

### **Сопоставление данных фМРТп между группами пациентов с ранней стадией БП, получающих и не получающих лечение противопаркинсоническими препаратами**

При сопоставительном анализе СПРР головного мозга между группами пациентов с ранней стадией БП, получающих (группа 2) и не получающих лечение противопаркинсоническими препаратами (группа 3), были выявлены некоторые различия спонтанной нейрональной активности в сети. Эти различия заключались в следующем:

- у пациентов в группе 2 по сравнению с группой 3 наблюдалось статистически значимое увеличение активности в правой надкраевой извилине;
- у пациентов в группе 3 по сравнению с группой 2, напротив, отмечено статистически значимое увеличение активности в медиальных отделах левой верхней лобной извилины.

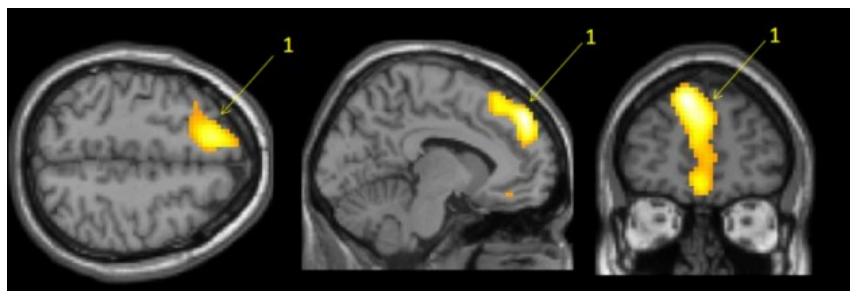
Данные зоны показаны на рис.6 и рис. 7, а также в таблицах 8 и 9, соответственно. В остальном достоверных различий паттерна активности СПРР в указанных группах выявлено не было.



**Рисунок 6.** фМРТп: зона с увеличением спонтанной нейрональной активности в трех проекциях, входящая в состав СПРРР, у пациентов с БП группы 2 при сопоставлении с группой 3. 1 – правая надкраевая извилина. Two-sample-t-test,  $p < 0,05$ .

**Таблица 8.** Зона увеличения спонтанной нейрональной активности в СПРР у пациентов с БП группы 2 (на лечении) в сравнении с группой 3 (пациенты с впервые выявленной БП без лечения). Two-sample-t-test,  $p < 0,05$ .

	Объем зоны в вокселях	$p_{FWE-corr} < 0,05$	T	3D координаты пика зоны [x; y; z] мм
Правая надкраевая извилина	368	$< 0,001$	3,33	[-6; 51; 39]



**Рисунок 7.** фМРТп: зона с увеличением спонтанной нейрональной активности в трех проекциях, входящая в состав СПРРР, у пациентов с БП группы 3 при сопоставлении с группой 2. 1 – левая верхняя лобная извилина (медиальные отделы). Two-sample-t-test,  $p < 0,05$ .

**Таблица 9.** Зона увеличения объема спонтанной нейрональной активности в СПРР у пациентов с БП группы 3 в сопоставлении с группой 2. Two-sample-t-test,  $p < 0,05$ .

	Объем зоны в вокселях	$p_{FWE-corr} < 0,05$	T	3D координаты пиков зон [x; y; z], мм
Левая верхняя лобная извилина (медиальные отделы)	968	$< 0,001$	3,64	[-6; 51; 39]
			3,27	[0; 27; -18]
			3,23	[-18; 36; 45]

Выявленные нами различия между группами, касающиеся изменений паттернов нейрональной активности, не зависели от пола или возраста пациентов.

Таким образом, у пациентов уже в ранней стадии БП имеет место изменение спонтанной нейрональной активности в зонах СПРР с уменьшением либо увеличением активности в определенных структурах, что может отражать текущий нейродегенеративный процесс и/или наблюдающиеся при этом компенсаторные явления нейропластичности. При этом реорганизация коры головного мозга и изменения СПРР у пациентов, находящихся на лечении препаратами леводопы и/или агонистами дофаминовых рецепторов и у нелеченых больных с впервые выявленной патологией происходит по-разному. Однако у всех пациентов с БП по сравнению с группой нормы нами было отмечено уменьшение активности в правой нижней теменной доле – зоне, входящей в состав СПРР и участвующей в зрительно-пространственном восприятии. Учитывая полученные данные, был проведен множественный регрессионный анализ данных фМРТп с показателями шкал MoCa и UPDRS. В результате была выявлена тенденция к прямой корреляции изменений объема спонтанной нейрональной активности в нижней теменной доле с оценкой по шкале MoCa, и обратная корреляционная зависимость с оценкой по шкале UPDRS (таблица 10). По шкале Хён–Яра таких взаимосвязей выявлено не было.

**Таблица 10.** Взаимосвязь изменений активности в правой нижней теменной доле с данными клинических шкал.

Правая нижняя теменная доля	Шкала MoCa	Шкала UPDRS
Координаты данной зоны MNI (мм)	[36; -54; 45]	[42; -48; 27]
Оценка по шкале	↑	↑
Активность в данной зоне у пациентов с БП	↑	↓
p	$p_{\text{uncorr}} = 0,051$	$p_{\text{uncorr}} = 0,021$

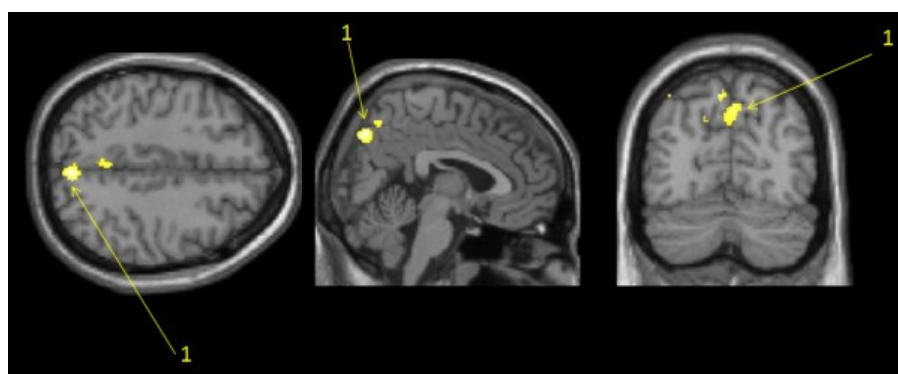
Гетерогенность обнаруженных функциональных изменений головного мозга у пациентов с БП в разных группах может быть отражением сложной динамики текущего нейродегенеративного процесса, сопровождающегося пластической реорганизацией коры головного мозга и рекрутированием новых зон по мере прогрессирования заболевания.

## Результаты воксел-ориентированной морфометрии (ВОМ) у пациентов в ранней стадии БП

Для оценки структурных изменений вещества головного мозга нами был проведен морфометрический анализ в обследованных группах пациентов с БП в сопоставлении с группой здоровых добровольцев. При этом оценивался объем серого вещества в пределах участков головного мозга, входящих в состав СПРР.

При сравнении группы (1) и всех пациентов с БП (группы 2 + 3) статистически значимого ( $p < 0,05$ ) изменения объема серого вещества в пределах зон СПРР у пациентов с БП по сравнению с нормой выявлено не было.

При сравнении группы 1 и пациентов с БП, принимающих дофаминергическую терапию (группа 2) нами отмечено уменьшение объема серого вещества в пределах правого предклинья (зоны, входящей в состав СПРР). Полученные данные представлены на рисунке 8 и указаны в таблице 11.



**Рисунок 8.** ВОМ-анализ: зона уменьшения объема правого предклинья в трех проекциях, входящая в состав СПРР, у пациентов с БП в группе 2 в сравнении с группой 1 (контролем). Two-sample-t-test,  $p < 0,05$ .

**Таблица 11.** ВОМ-параметры правого предклинья у пациентов с БП в группе 2. Two-sample-t-test,  $p < 0,05$ .

	Объем зоны в вокселях	$p_{\text{uncorr}}$	T	Z	3D координаты пика зоны [x; y; z], мм
Предклинье справа	18	0,001	3,32	3,04	[12; -64; 40]

При сравнении групп здоровых добровольцев и пациентов с впервые выявленной БП (группа 3) было выявлено различие объема серого вещества в предклинье справа с его увеличением у пациентов с впервые выявленной БП (таблица 12, рисунок 9).

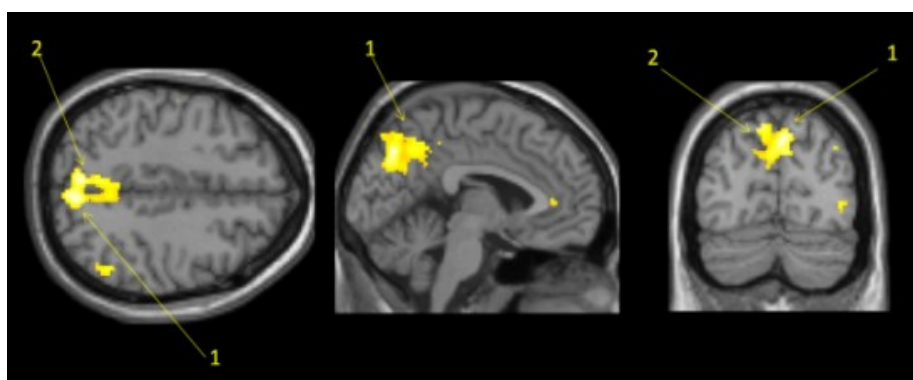


**Рисунок 9.** ВОМ-анализ: зона **увеличения** объема правого предклинья в трех проекциях, входящая в состав СПРРР, у пациентов с БП в группе 3 в сравнении с группой 1 (контролем). Two-sample-t-test,  $p < 0,05$ .

**Таблица 12.** ВОМ-параметры правого предклинья у пациентов с БП в группе 3. Two-sample-t-test,  $p < 0,05$ .

	Объем зоны в вокселях	$p_{FWEcorr}$	T	Z	3D координаты пика зоны [x; y; z], мм
Правое предклинье	173	0,043	5,08	4,12	[5; -73; 42]

При сравнении группы пациентов с ранней стадией БП, принимающих дофаминергическую терапию (группа 2) и пациентов с впервые выявленной БП, не принимающих дофаминергических препаратов (группа 3), выявилось уменьшение объема серого вещества в предклинье справа и слева в группе 2 относительно группы 3. Полученные данные представлены в таблице 13, а указанные зоны проиллюстрированы на рисунке 10.



**Рисунок 10.** ВОМ-анализ: зоны с **уменьшением** объема в трех проекциях, входящие в состав СПРРР, в группе 2 в сравнении с группой 3.1 – правое предклинье, 2 – левое предклинье. Two-sample-t-test,  $p < 0,05$ .

**Таблица 13.** WOM-параметры предклинья справа и слева у пациентов с БП группы 2. Two-sample-t-test.

	Объем зоны в вокселях	p на кластерном уровне		p на пиковом уровне		T	Z	3D координаты пиков зон [x; y; z], мм
		<b>P</b> FWE <sub>corr</sub>	<b>P</b> uncorr	<b>P</b> FWE <sub>corr</sub>	<b>P</b> FDR <sub>corr</sub>			
Предклинье справа	2655	<0,001	<0,001	0,029	0,047	5,30	4,18	[5; -63; 52]
				0,043		5,09	4,06	[8; -73; 45]
Предклинье слева				0,037		5,16	4,10	[-6; -72; 42]

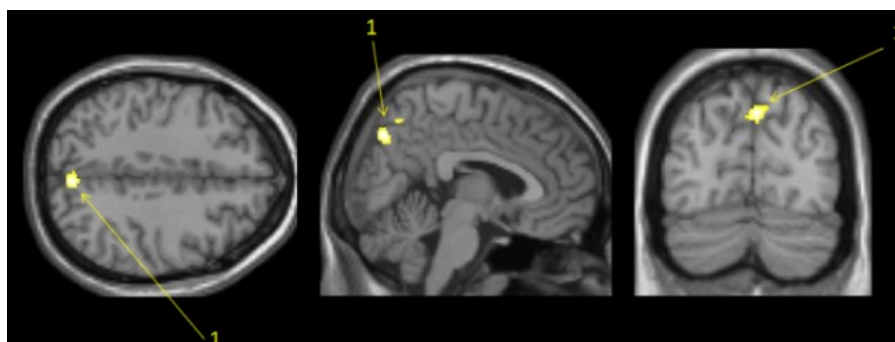
Суммируя выше изложенное, можно отметить, что у нелеченых пациентов с БП на ранних этапах развития болезни по данным WOM определяется увеличение объема серого вещества правого предклинья по сравнению с нормой и пациентами с БП группы 2. У пациентов с БП на дофаминергической терапии отмечается уменьшение объема серого вещества правого предклинья по сравнению с группой нормы и пациентов группы 3, а также уменьшение объема левого предклинья в сравнении с группой 3.

Увеличение объема правого предклинья может свидетельствовать о компенсаторной гипертрофии структуры на первых этапах развития заболевания, а уменьшение правого предклинья у пациентов с текущей нейродегенерацией, находящихся на лечении, свидетельствует о процессах нарастающей атрофии мозга.

При проведении корреляционного анализа достоверных различий объема серого веществ зон, входящих в состав СПРР, в зависимости от возраста, пола, длительности заболевания выявлено не было. Зависимости между объемом зон, входящих в состав СПРР, с данными клинических шкал (UPDRS, MoCa, H&Y) также выявлено не было.

### **Сопоставление данных фМРТп и WOM у пациентов с ранней стадией БП, принимающих и не принимающих противопаркинсоническую терапию**

При сопоставлении данных фМРТп и изменений объема правого предклинья у пациентов с впервые выявленной БП без дофаминергической терапии (группа 3) определилась прямая корреляционная зависимость: чем больше объем правого предклинья, тем выше спонтанная нейрональная активность в данной зоне (рисунок 14), достоверность  $p < 0,005$ .



**Рисунок 14.** ВОМ-анализ: зона *увеличения* объема спонтанной нейрональной активности правого предклинья при увеличении объема правого предклинья у пациентов с БП в группе 3, в трех проекциях. Объем зоны – 170 вокселей.  $T=5$ ,  $Z>4$ . MNI (x, y, z): 5; -73; 42 (мм),  $p<0,05$ .

Кроме того, у пациентов в группе 3 определилась тенденция: чем больше объем предклинья, тем выше активность в зоне передней префронтальной коры левой лобной доли – средней лобной извилине. Указанные результаты представлены на рисунке 15 и в таблице 14.

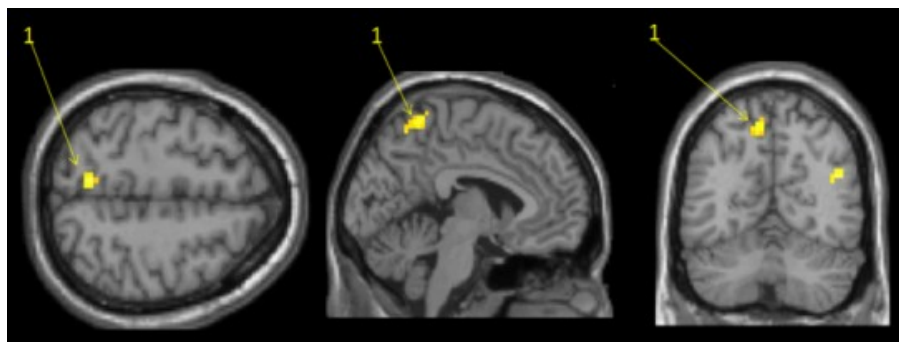


**Рисунок 15.** ВОМ-анализ: зона *увеличения* объема спонтанной нейрональной активности при увеличении объема правого предклинья пациентов с БП группы 3, в трех проекциях. 1 – левая средняя лобная извилина.

**Таблица 14.** ВОМ-параметры левой средней лобной извилины у пациентов с БП группы 3.

	Объем зоны в вокселях	$P_{FDRcorr}$	$P_{uncorr}$	T	Z	3D координаты пика зоны [x; y; z] мм
Левая средняя лобная извилина	10	0,052	<0,001	7,93	3,90	[-6; 36; -12]

У пациентов с ранней стадией БП, принимающих дофаминергические препараты (группа 2), определилась обратная корреляционная зависимость: чем меньше объем правого предклинья, тем выше спонтанная нейрональная активность в левом предклинье ( $p_{uncorr}<0,05$ ). Зона показана на рисунке 16, данные представлены в таблице 15.



**Рисунок 16.** VBM-анализ: зона *увеличения* объема спонтанной нейрональной активности левого предклинья при уменьшении объема правого предклинья в трех проекциях у пациентов с БП группы 2. 1 – левое предклинье.

**Таблица 15.** VBM-параметры предклинья слева у пациентов с БП группы 2.

	Объем зоны в вокселях	p на пиковом уровне	T	Z	3D координаты пика зоны [x; y; z], мм
Предклинье слева	13	$p_{\text{uncorr}} < 0,001$	5,17	3,81	[-7; -75; 33]

Таким образом, у пациентов БП имеет место функциональная перестройка коры головного мозга в пределах СПРР головного мозга, подтверждающая, в частности, вовлечение при данном заболевании зрительно-пространственных функций. На первых этапах развития заболевания у нелеченых пациентов имеет место увеличение объема правого предклинья в сравнении со здоровыми добровольцами и пациентами на дофаминергической терапии, вероятно, имеющие адаптивный характер. У леченых пациентов в более поздней стадии объем правого предклинья уменьшается, что может свидетельствовать о текущем нейродегенеративном процессе. В СПРР предклинье является ядром, координирующим работу остальных отделов сети. Изменения его объема и спонтанной нейрональной активности у пациентов с БП могут отражать как патологию мозга на фоне текущего нейродегенеративного процесса, так и наблюдающиеся при этом компенсаторные явления нейропластичности.

Выявленные изменения нейрональной активности могут рассматриваться в качестве перспективных маркеров структурно-функционального состояния головного мозга у пациентов с БП.



## ВЫВОДЫ

1. У пациентов в начальных стадиях болезни Паркинсона наблюдаются отчетливые изменения функциональной и микроструктурной организации головного мозга по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя и воксел-ориентированной морфометрии, что отражает сложную комбинацию пластических компенсаторных перестроек и нарастающих изменений нейродегенеративного характера в центральной нервной системе.
2. Универсальным изменением паттерна активации в пределах сети пассивного режима работы головного мозга у пациентов с ранней стадией болезни Паркинсона, независимо от проводимого лечения, является уменьшение активности в нижней теменной дольке правого полушария большого мозга. Взаимосвязь выявляемых изменений в данной области с результатами нейропсихологического и неврологического тестирования позволяет рассматривать их в качестве нейровизуализационного коррелята характерных для ранней стадии болезни Паркинсона зрительно-пространственных нарушений.
3. По данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя, у леченых пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с группой нелеченых больных, находящихся на более ранней стадии заболевания, отмечено статистически значимое увеличение спонтанной нейрональной активности в правой надкраевой извилине; напротив, у нелеченых пациентов регистрировалось статистически значимое увеличение активности в медиальных отделах левой верхней лобной извилины. Такие разнонаправленные процессы кортикальной реорганизации с изменением функциональной коннективности между участками головного мозга отражают рекрутирование новых функциональных взаимосвязей по мере прогрессирования заболевания.
4. У нелеченых пациентов с впервые диагностированной болезнью Паркинсона, по данным воксел-ориентированной морфометрии, отмечено значимое увеличение объема правого предклинья по сравнению с контролем, что может свидетельствовать о компенсаторной гипертрофии данной структуры как одном из механизмов нейропластичности на наиболее ранних этапах развития заболевания. Выявленное уменьшение правого предклинья у пациентов с

болезнью Паркинсона, находящихся на лечении, отражает, по-видимому, постепенно нарастающую атрофию в более поздней стадии болезни на фоне текущей нейродегенерации.

5. В группе нелеченых пациентов с болезнью Паркинсона с увеличением объема правого предклинья отмечается статистически значимое увеличение его спонтанной нейрональной активности, а также тенденция к увеличению активности в зоне средней лобной извилины (части префронтальной коры, ответственной за корково-подкорковые связи). У пациентов, находящихся на лечении, уменьшение объема правого предклинья сопровождается тенденцией к увеличению спонтанной нейрональной активности в аналогичной контралатеральной структуре мозга. Указанные корреляционные связи свидетельствуют о многовариантности компенсаторных механизмов, сопровождающих развитие патологии центральной нервной системы в ранней стадии болезни Паркинсона.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Изучение структурно-функциональных перестроек головного мозга с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии покоя и воксел-ориентированной морфометрии может быть рекомендовано в качестве нового инструментального нейровизуализационного метода, позволяющего объективизировать наличие нейродегенеративного процесса в ранней стадии болезни Паркинсона.
2. Комбинация функциональной магнитно-резонансной томографии покоя и воксел-ориентированной морфометрии может применяться для оценки стадийности изменений головного мозга при болезни Паркинсона, а также в исследовательских целях при изучении закономерностей нейропластичности при данном заболевании.

## СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ

### ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: возможности метода и первый опыт применения в России // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии** – 2013. – №4. – С.39-44.
2. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Опыт применения функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в России // **Здравоохранение Таджикистана** – 2014. – №12. – С.146-149.
3. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Реорганизация сети пассивного режима работы головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона. Анализ индивидуальных компонент по данным фМРТ покоя // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии** – 2015. – № 2. – С. 4-10.
4. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Ключников С.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Клинико-нейровизуализационный анализ болезни Гентингтона с использованием функциональной Магнитно-резонансной томографии покоя // **Неврологический журнал** – 2015. – №3. – С. 11-21.
5. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Роль функциональной МРТ покоя в анализе структурно-функциональных изменений головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона // **Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики (REJR)** – 2013. –Т3. – №2. – С.418-419.
6. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Ключников С.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя и её роль в изучении экстрапирамидных заболеваний // **Руководство по материалам III Национального Конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием)** – 2014. – С.138-142.
7. Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Первый опыт применения функциональной МРТ покоя в России // **Труды международного VI Невского радиологического форума.** – Санкт-Петербург, 2013. – С.217.
8. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: возможности и будущее метода // **Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений** – 2014.– № 1.– С.16 – 19.
9. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Роль функциональной МРТ покоя в изучении физиологии и патологии головного мозга при болезни Паркинсона // **Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики (REJR)** – 2014. – №2. Т3. – С.291-292.

10. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н., Ландвермайер Г.Б. Функциональная МРТ покоя при болезни Гентингтона: паттерн активации сети пассивного режима работы головного мозга в сравнении со здоровыми субъектами // Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики (REJR) – 2014. – Т.3. – №2. – С.290-291.
11. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Паттерн активности сети пассивного режима работы головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона и болезнью Гентингтона // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Фундаментальные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация» – 2014. – С.321-323.
12. Chervyakov A., Zmeykina E., Poydasheva A., Pavlov N., Seliverstov Y., Seliverstova E., Ushakov V., Piradov M. How transcranial magnetic stimulation impacts on the human brain's resting state networks? // Abstracts of Oral Presentations, 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN 2014). – Berlin, 2014. – P. 154.
13. Seliverstov Y.A., Seliverstova E.V., Konovalov R.N., Klyushnikov S.N., Illarioshkin S.N. First experience of performing resting-state functional MRI in Russia: Studying controls versus early manifest Huntington's disease patients // Abstract Volume 29 of the 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden. Movement Disorders – 2014. – №29– P. 247.
14. Seliverstov Y., Seliverstova E., Prikhodko D., Klyushnikov S., Konovalov R., Krotenkova M., Illarioshkin S. Resting-State Functional MRI: Studying Default Mode Network In Healthy Controls Versus Early Manifest Patients With Huntington's Disease // Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry – 2014 – №85: A43-A44.
15. Seliverstova E.V., Seliverstov Y.A., Konovalov R.N., Krotenkova M.V., Illarioshkin S.N. Resting State fMRI in Assessing Changes of DMN Activation Pattern in Neurodegenerative Diseases // Poster presentation abstracts of 20th Symposium Neuroradiologicum (WFNRS) – 2014 – V.56. – P. 452.
16. Seliverstova E.V., Seliverstov Y.A., Konovalov R.N., Krotenkova M.V., Illarioshkin S.N. Pattern of spontaneous neuronal activity within default mode network in patients with Parkinson's disease // ECR – Vienna, Austria, 2015. Book of Abstracts Insight Imaging (2015) 6 (Suppl 1) – S. 178-179.
17. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Ключников С.Н., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Функциональная МРТ покоя при болезни Гентингтона: паттерн активации сети пассивного режима работы головного мозга // Радиология. – Москва, 2015. – С. 170-171.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП	болезнь Паркинсона
ВОМ	воксел-ориентированная морфометрия
МРТ	магнитно-резонансная томография
НЦН	Научный центр неврологии
ОФЭКТ	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЭТ	Позитронно-эмиссионная томография
ПБ	Поле Бродмана
СП	сети покоя/сеть покоя
СПРР	сеть пассивного режима работы
T1-ВИ	МР-изображения, взвешенные по T1
T2-ВИ	МР-изображения, взвешенные по T2
ФК	функциональная коннективность
фМРТ	Функциональная МРТ
фМРТп	функциональная МРТ покоя
ALFF	amplitude of low-frequency fluctuation, амплитуда низко частотных колебаний
BOLD	Blood oxygen ation level dependent, зависящий от уровня оксигенации крови
DMN	Default Mode Network, сеть пассивного режима работы
GIFT	Group ICA fMRI Tool box «инструмент» для группового анализа независимых компонент
H&Y	Hoehn and Yar score, шкала Хен и Яра для оценки степени выраженности расстройств движения при болезни Паркинсона.
ICA	Individual Component Analysis, анализ индивидуальных компонент
MATLAB	Matrix Laboratory, пакет прикладных программ для решения задач технических вычислений и одноименный язык программирования
MNI	Montreal Neurological Institute, система пространственных координат Монреальского неврологического института
MoCa	Montreal Cognitive Assessment – Монреальская шкала когнитивной оценки
MPR	Multiplanarrecons truction, реконструкция в любой плоскости
ReHo	Regional Homogeneity, регионарная гомогенность
ROC-анализ	Receiver Operation Characteristic curves, метод анализа операционных кривых наблюдателя
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences, статистический пакет для социальных наук — компьютерная программа для статистической обработки данных
TE	Time echo, время эхо, время между приложением 90- градусного импульса и пиковым сигналом эхо в последовательностях спиновое эхо и инверсия – восстановление (измеряется в миллисекундах)
TR	Time repetition, время повторения, время между двумя радиочастотными импульсами, приложенными к одному срезу (измеряется в миллисекундах)
UPDRS	Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона

