

## **Отзыв официального оппонента**

доктора медицинских наук, профессора **Синицына Валентина Евгеньевича** на диссертационную работу **Селивёрстовой Евгении Валерьевны «Структурно-функциональные изменения головного мозга на ранней стадии болезни Паркинсона: клиничко-нейровизуализационное исследование»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

### **Актуальность темы выполненной работы**

Поиск биомаркеров, в частности нейровизуализационных, при нейродегенеративном процессе таком как болезнь Паркинсона (одном из самых частых нейродегенеративных заболеваний человека), с применением инновационных МРТ методик – воксел-ориентированной морфометрии, функциональной МРТ покоя, является актуальными, информативным и перспективным направлением в МРТ-диагностике, позволяющим оценить структурно-функциональные изменения в головном мозге, происходящие при нейродегенерации, а также изучить явления нейропластичности. Функциональная МРТ покоя за рубежом является одним из трендовых направлений МРТ методик и позволяет «улавливать» низкочастотные (менее 0,1 Гц) колебания BOLD-сигнала, вызванные спонтанной нейрональной активностью сетей покоя головного мозга. Среди сетей покоя всегда выделяется сеть пассивного режима работы головного мозга – наиболее тесно связанная с когнитивными и интегративными процессами, которая состоит из пространственно разобщенных и функционально связанных между собой разных участков коры, в том числе отделов, участвующих в процессах памяти, мышления и входящих в состав зон зрительно-пространственного координирования. При болезни Паркинсона в клинической картине наблюдаются не только моторные, но и немоторные проявления, одними из которых являются зрительно-пространственные и когнитивные нарушения. Несомненно, что при нейродегенерации происходит перестройка нейрональной активности, однако этот процесс остается до конца неизученным. Интересно также исследование феномена нейропластичности и исследование объема серого вещества участков, входящих в состав той или иной сети покоя. Поэтому изучение сетей покоя головного мозга, с оценкой изменений активности сетей и объема структур входящих в состав сетей покоя и также сравнение полученных магнитно-резонансно-томографических данных с клиническими данными, интересно, перспективно и актуально.

### **Достоверность и новизна каждого основного вывода или результата диссертации**

Достоверность выполненных исследований подтверждается соблюдением требований для проведения диссертационной работы, сбором клинических показателей, нейровизуализационных

исследований, статистической обработкой результатов согласно поставленным целям и задачам. Полученные выводы и практические рекомендации вносят большой вклад в фундаментальную науку, интересны и перспективны в дальнейших научных направлениях и для лучевых диагностов. Автор лично принимал участие в конференциях и конгрессах, в том числе выступал с устными докладами, включая несколько устных докладов на зарубежных конгрессах, что подтверждает широкий интерес аудитории к данной тематике и актуальность выполненной работы. В исследовании участвовал 41 пациент с диагнозом болезни Паркинсона согласно клинко-диагностическим критериям Банка мозга общества болезни Паркинсона Великобритании. Группу контроля составили 20 клинически здоровых добровольцев. Большой объем работы составил нейровизуализационное исследование – проведение воксел-ориентированной морфометрии, функциональной магнитно-резонансной томографии покоя, требующие сложной постобработки полученных данных. Впервые в России было проведено комплексное изучение структурно-функционального МРТ – паттерна при болезни Паркинсона, выявлены особенности активности сети пассивного режима работы у исследованных групп пациентов в сравнении с клинически здоровыми добровольцами, и обнаружено, что у пациентов с ранней стадией болезни Паркинсона, независимо от проводимого лечения характерно уменьшение спонтанной нейрональной активности в правой нижней теменной доле, определилась взаимосвязь и с результатами нейропсихологического и неврологического тестирования, что может рассматриваться как нейровизуализационный коррелят характерных для ранней стадии болезни Паркинсона зрительно-пространственных нарушений.

Результаты изменения спонтанной нейрональной активности сопоставлены с морфометрическими 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 центральной нервной системе. 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 левом предклинье. Указанные корреляционные связи свидетельствуют о многовариантности компенсаторных механизмов, сопровождающих развитие патологии центральной нервной системы в ранней стадии болезни Паркинсона.

Важно, что автор проводила сопоставление результатов используемых методик МРТ с результатами нейропсихологического и неврологического тестирования с использованием общепринятых международных шкал. Автор обследовала 3 группы лиц: группа здоровых добровольцев (группа 1) и две группы пациентов с болезнью Паркинсона, отобранных согласно критериям Банка Мозга британского общества. Это были пациенты, принимающие агонисты дофаминовых рецепторов и/или препараты леводопы (группа 2) и нелеченные пациенты с впервые выявленной болезнью (группа 3). Всего было обследовано 34 пациента и 20 здоровых лиц. Учитывая трудоемкость применяемых методик и достоверность полученных результатов, этот объем исследования можно считать достаточным для целей и задач работы.

Существенно, что в отличие от немногочисленных предшествующих работ в этой области, автор изучала пациентов с начальной стадией болезни, что важно в отношении возможностей более раннего и эффективного лечения. В частности, она выявила, что уменьшение объема спонтанной нейрональной активности в нижней теменной доле правого полушария большого мозга является общей чертой работы головного мозга у пациентов с ранней стадией болезни, независимо от проводимого лечения. Было обнаружено увеличение объема правого предклинья у нелеченных пациентов и его уменьшение на фоне проводимой терапии, что, по-видимому, отражает сложные процессы, комбинирующие прогрессирование болезни и нейропластических компенсаторных механизмов. В целом, примененный комплекс методов обследования позволяет изучать процессы функциональной и морфологической организации на ранних стадиях болезни и в процессе лечения.

### **Ценность для науки и практики поведенной соискателем работы**

Комбинация функциональной магнитно-резонансной томографии покоя и воксел-ориентированной морфометрии может быть рекомендована в качестве нового нейровизуализационного подхода, позволяющего объективизировать наличие и течение нейродегенеративного процесса в ранней стадии болезни Паркинсона, а в исследовательских целях может применяться при изучении закономерностей нейропластичности и нейродегенерации не только при болезни Паркинсона, но и других заболеваниях центральной нервной системы. Учитывая новизну применения функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в России, данный опыт может послужить в научной сфере для заинтересованных в данной теме исследователей (неврологов, нейрогенетиков, лучевых диагностов), в также молодых ученых других специальностей как модель для дальнейших исследований, быть показательным в учебном процессе для студентов, врачей.

Работа носит инновационный характер. Автором получены новые, интересные данные, касающиеся особенностей функционирования головного мозга при болезни Паркинсона.

Одной из важных, с практической точки зрения, черт работы является создание автором логичных и научно обоснованных алгоритмов применения фМРТп и ВОМ при болезни Паркинсона (преимущественно, для научных исследований). Работа, несомненно, послужит хорошей методической и научной основой для дальнейших исследований в этой области.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению диссертации и соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Диссертация Селивёрстовой Е.В. является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой. Работа изложена на 108 страницах, построена по «классическому» типу, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация содержит 19 таблиц и 26 рисунков. Список литературы включает в себя 185 источников, в том числе 37 отечественных и 148 иностранных.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы Селивёрстовой Е.В. «Структурно-функциональные изменения головного мозга на ранней стадии болезни Паркинсона: клинико-нейровизуализационное исследование» существенных замечаний нет.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

По материалам диссертации опубликовано 17 печатных научных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных в ВАК, включая одну зарубежную статью, в которых полностью отражены основные результаты и выводы исследования. Подана патентная заявка на изобретение № 2015115287.

### **Заключение**

Диссертационная работа Селивёрстовой Е.В. «Структурно-функциональные изменения головного мозга на ранней стадии болезни Паркинсона: клинико-нейровизуализационное исследование», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора С.Н. Иллариошкина и кандидата медицинских наук Р.Н. Коновалова, представленная к защите на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, отражающей новый комбинированный инструментальный нейровизуализационный подход, позволяющий объективизировать наличие нейродегенеративного процесса в ранней стадии болезни Паркинсона на основании полученных результатов, которые вносят большой вклад в понимание механизмов нейродегенерации и нейропластичности, что имеет существенное значение для неврологии, применение метода функциональной магнитно-резонансной томографии покоя подчеркивает новизну и актуальность тематики, характерных для современной науки, в том числе, вызывающей интерес и в лучевой диагностике.

По методическому уровню, научной новизне, практической значимости, актуальности полученных результатов диссертационная работа Селивёрстовой Е.В. «Структурно-функциональные изменения головного мозга на ранней стадии болезни Паркинсона: клиничко-нейровизуализационное исследование» соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Селивёрстова Евгения Валерьевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – нервные болезни, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

30 октября 2015г

**Синицын Валентин Евгеньевич,**  
профессор, доктор медицинских наук,  
Руководитель Центра лучевой диагностики  
ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр Минздрава РФ»  
125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3, сайт: [www.med-rf.ru](http://www.med-rf.ru)  
Тел.: (495) 730-98-89

Даю согласие на сбор, обработку  
и хранение персональных данных

Подпись, ученую степень, ученое звание профессора, д.м.н. Синицына Валентина Евгеньевича заверяю.

Начальник отдела кадров ФГАУ «Лечебно-реабилитац

**Бурова Н.А.**