



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»

Диссертация «Клинико-нейровизуализационный анализ функциональных изменений головного мозга при болезни Гентингтона» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» в 5-м неврологическом отделении и отделении лучевой диагностики.

В период подготовки диссертации соискатель Селивёрстов Юрий Александрович обучался в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

В 2009 году с отличием окончил лечебный факультет Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «лечебное дело». С 2010 по 2012 год обучался в клинической ординатуре Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2014 году в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Научный руководитель:

Иллариошкин Сергей Николаевич, профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

Научный консультант:

Коновалов Родион Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы обусловлена тем, что в последние годы достигнут значительный прогресс в разработке принципиально новых подходов к лечению болезни Гентингтона, имеющих своей целью замедлить или остановить прогрессирование патологического процесса. С разработкой болезнь-модифицирующих терапевтических подходов приходит необходимость поиска надёжных и чувствительных биомаркеров наличия и прогрессирования нейродегенерации при этом заболевании, которые могут использоваться как потенциальные суррогатные конечные точки эффективности проводимого патогенетического лечения. К потенциальным кандидатам на эту роль относятся нейровизуализационные параметры. Применение широкого спектра нейровизуализационных исследований уже позволило выделить целый ряд структурно-функциональных различий головного мозга у асимптомных и симптомных носителей мутации болезни Гентингтона в сравнении со здоровыми субъектами. Методикой магнитно-резонансной томографии, позволяющей оценить функциональные аспекты деятельности головного мозга, является функциональная МРТ (фМРТ). Она основана на регистрации BOLD-контраста (blood oxygen level-dependent contrast – сигнал, зависимый от степени насыщения крови кислородом) и оценивает метаболические потребности (потребление кислорода) активных нейронов. При применении фМРТ как у асимптомных, так и у симптомных носителей мутации болезни Гентингтона выявляются обширные зоны функциональных изменений при предъявлении когнитивных и

эмоциональных парадигм. Помимо «традиционной» фМРТ существует такая методика, как фМРТ покоя (фМРТп), при которой субъект обследуется без предъявления каких-либо парадигм. Считается, что спонтанные колебания BOLD-ответа в состоянии покоя отражают базальную активность в различных нейрональных сетях. Метод фМРТп позволяет регистрировать карты так называемых сетей покоя (resting-state networks; СП) – областей головного мозга, обладающих схожими временными характеристиками паттерна нейрональной активности, которые нередко могут быть удалены друг от друга анатомически. В последнем случае принято говорить о функциональной коннективности (взаимосвязанности) этих областей. В настоящее время интерес к изучению СП при болезни Гентингтона непрерывно возрастает, однако большинство исследователей сосредотачивается на оценке функциональной коннективности заранее выбранных зон интереса в головном мозге (на основании какой-либо исходной гипотезы), уделяя меньше внимания анализу активации в пределах головного мозга в целом и его СП. Сеть пассивного режима работы головного мозга (default mode network) является одной из наиболее стабильно регистрирующихся СП, что косвенно характеризует её функциональную значимость. Считается, что её деятельность связана с интеграцией когнитивных и эмоциональных процессов, а также со спонтанной мыслительной активностью – функций, в значительной мере страдающих при болезни Гентингтона. Таким образом, в контексте функциональной нейровизуализации при этом заболевании на сегодняшний день в литературе представлены результаты оценки паттерна активации различных областей головного мозга при фМРТ с применением разнообразных парадигм, меньше работ посвящено фМРТп. В последних же активно изучалась функциональная коннективность заранее выбранных зон интереса, но меньше внимания уделялось анализу функциональной коннективности в пределах целостных СП на различных стадиях болезни Гентингтона. В Российской Федерации работы по фМРТп при болезни Гентингтона отсутствуют, что подчёркивает актуальность настоящего исследования.

Связь темы с планом научных исследований центра: диссертационная работа Селивёрстова Ю.А. выполнена в соответствии с планом научных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» в рамках научной темы № 0120.1054151.

Личное участие автора в получении результатов: автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке задач, обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно были проведены полный клинический осмотр каждого участника исследования, предобработка и обработка данных фМРТп, а также статистический анализ данных. Автором проанализированы 24 отечественных и 159 зарубежных источников литературы.

Степень достоверности результатов проведенных исследований: достоверность полученных результатов не вызывает сомнения и определяется высоким уровнем знаний клинических и биохимических методов исследования, применением современных методов статистического анализа, использованием контрольной группы.

Научная новизна полученных результатов. Впервые в российской популяции пациентов с этим заболеванием применён метод фМРТп, выделены основные сети покоя и проведена оценка значимости полученных показателей при характеристике текущего нейродегенеративного процесса. Показаны особенности сложной функциональной церебральной реорганизации на различных стадиях болезни Гентингтона и взаимосвязи выявленных изменений с клиническими особенностями заболевания. Продемонстрировано, что изменения в активации сети пассивного режима работы головного мозга при болезни Гентингтона имеют взаимосвязь с клиническими характеристиками заболевания и могут служить нейровизуализационными коррелятами нарушений зрительно-пространственных функций, аффективной сферы, памяти, планирования и контроля двигательных актов как на стадии «асимптомного» носительства мутации, так и лиц с клиническими проявлениями болезни Гентингтона. Выявлены корреляционные связи между значениями клинических шкал,

характеризующих тяжесть двигательных нарушений и ограничения функциональной активности. Подтверждены данные о том, что даже при так называемом «асимптомном» носительстве мутации болезни Гентингтона у таких лиц могут отмечаться неспецифические двигательные нарушения (нарушение плавности движений глазных яблок, изменение характеристик саккад глаз и пр.) и изменения в психоэмоциональной сфере (в частности, субдепрессивное расстройство). Указанные изменения уже в этой стадии сопровождаются при фМРТп-исследовании повышением активации в области правого предклинья и покрышечной части правой нижней лобной извилины.

Практическая значимость: полученные в работе данные позволяют рассматривать фМРТ покоя как ценную нейровизуализационную методику, позволяющую объективизировать течение нейродегенеративного процесса при динамическом наблюдении за пациентами с болезнью Гентингтона, что создаёт предпосылки для использования соответствующих показателей в качестве биомаркеров заболевания. Показано, что методика фМРТ покоя имеет высокий потенциал в ранней прижизненной диагностике доклинической стадии нейродегенеративного процесса у носителей мутантного гена *HTT*. Это может помочь в формировании групп «высокого риска» с целью реализации специальных программ наблюдения и осуществления в будущем стратегии превентивной терапии.

Ценность научных работ соискателя. Установлено достоверное отличие фазы обострения и ремиссии РС по уровню амилоидов 1-40 и 1-42. Получено биохимическое подтверждение деструкции аксона во все фазы заболевания. Данные результаты позволяют более точно оценить выраженность нейродегенеративного процесса в каждом клиническом случае, уточнить причину необратимого неврологического дефицита, что может быть полезным в прогнозировании степени инвалидизации пациента.

Сведения о полноте изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем: по теме диссертации опубликовано 18 научных работ, общим объёмом 1,5 печатных листа, из них 3 опубликованы в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ для размещения научных публикаций.

Основные положения диссертационного исследования достаточно полно представлены в нижеуказанных публикациях.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ:

1. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н., Ключников С.А., 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.
2. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: новые возможности изучения физиологии и патологии мозга // Анналы клин. и эксперим. неврологии. – 2013.–№ 4.–С.39-44.
3. 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.–№ 1.–С.146-150.

Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она рекомендована к защите: материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия избранной специальности 14.01.11 – «нервные болезни».

Диссертация «Клинико-нейровизуализационный анализ функциональных изменений головного мозга при болезни Гентингтона» Селивёрстова Юрия Александровича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – «нервные болезни».

Заключение принято на расширенном заседании сотрудников I, III, V, VI неврологических отделений, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии и уродинамики, отделения лучевой диагностики, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения реанимации и интенсивной терапии, лаборатории ультразвуковых исследований ФГБНУ «Научный центр неврологии».

На заседании присутствовало 47 человек. Результаты голосования: «за» – 47 человек, «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 5 от 3 июля 2015 г.

Председатель заседания
руководитель 5-го неврологического отделения
ФГБНУ НЦН,

 Т.И. Тимербаева

Подпись д.м.н.
«ЗАВЕРЯЮ»
Учёный секре
кандидат меди

 Г.И. Гнедовская

