

На правах рукописи

СЕЛИВЁРСТОВ ЮРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**Клинико-нейровизуализационный анализ
функциональных изменений головного мозга
при болезни Гентингтона**

14.01.11 — нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2015

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Иллариошкин Сергей Николаевич**

Научный консультант:

кандидат медицинских наук

Коновалов Родион Николаевич

Официальные оппоненты:

Котов Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Фёдорова Наталия Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «06» октября 2015 г. в 13:00 на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80 и на сайте www.neurology.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2015 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01

кандидат медицинских наук

Е.В. Гнедовская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Болезнь Гентингтона (БГ) – аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением контроля произвольных движений, нарушениями в когнитивной и психической сферах. Нередко двигательным проявлениям БГ предшествует ряд характерных поведенческих и (или) психических нарушений (Paulsen et al., 2008; Tabrizi et al., 2009; Roos, 2010). БГ является орфанным заболеванием (Pringsheim et al., 2012). Вместе с тем, его распространённость может значительно варьировать даже в пределах одной страны (Rawlins, 2010), а в ряде государств, в том числе и в Российской Федерации, крупные эпидемиологические исследования по БГ не проводились. Это даёт основания полагать, что имеющиеся показатели распространённости БГ могут быть недооценёнными.

Развитие болезни связано с экспансией тринуклеотидных повторов CAG (цитозин-аденин-гуанин) в первом экзоне гена *HTT*, кодирующего белок гентингтин. БГ характеризуется наличием в клинической картине периода асимптомного носительства мутации и следующего за ним периода клинических проявлений заболевания. Этот факт, а также внедрённые в рутинную клиническую практику методы генетического тестирования обеспечили возможность формирования уникальной группы пациентов, находящихся в латентной стадии нейродегенеративного процесса – асимптомных носителей мутантного гена (АНМ) (Иллариошкин, 1997; Ключников, 1998), что создаёт предпосылки для более глубокого изучения естественного течения нейродегенеративного процесса.

На сегодняшний день терапия БГ носит лишь симптоматический характер. Вместе с тем, в последние годы достигнут значительный прогресс в разработке принципиально новых подходов к лечению БГ, имеющих своей целью замедлить или остановить прогрессирование патологического процесса (Ross, Tabrizi, 2011; Wild, Tabrizi, 2014). В связи с этим возникает необходимость в поиске надёжных и чувствительных биомаркеров нейродегенерации при БГ, которые могут использоваться как потенциальные конечные точки эффективности проводимого патогенетического лечения.

Нейровизуализационные исследования позволили выделить целый ряд структурно-функциональных различий головного мозга АНМ и симптомных носителей мутации БГ (СНМ) в сравнении со здоровыми субъектами (Tabrizi et al., 2009; Aylward et al., 2012; Hadzi et al., 2012). Одной из методик магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющей оценить функциональные аспекты деятельности головного мозга, является функциональная МРТ покоя (фМРТп). Считается, что спонтанные колебания BOLD-ответа (*blood oxygen level-dependent contrast* – сигнал, зависимый от степени насыщения крови кислородом) в состоянии покоя, оцениваемые при фМРТп, отражают базальную активность в различных нейрональных сетях. Метод фМРТп позволяет регистрировать карты так называемых *сетей покоя* (*resting-state networks*; СП) – областей головного мозга, которые могут быть удалены друг от друга анатомически, но обладают схожими временными характеристиками паттерна нейрональной активности. Одной из наиболее стабильно регистрирующихся СП является сеть пассивного режима работы головного мозга (*default mode network*, СПРРГМ). Считается, что её деятельность связана с интеграцией когнитивных и эмоциональных процессов, а также со спонтанной мыслительной активностью – т.е. с функциями, в значительной мере страдающими при БГ. К СПРРГМ относят такие функционально связанные между собой участки головного мозга, как поясные извилины и задние отделы предклинья (поля Бродмана (ПБ) 29/30, 23/31), средние (ПБ 39) и нижние (ПБ 21) височные извилины, надкраевые (ПБ 40) и угловые (ПБ 39) извилины и участки лобных долей, включая верхние (ПБ 8) и средние (ПБ 11) лобные извилины, медиальную префронтальную и фронтальную кору (ПБ 24/10, 32). Нередко к СПРРГМ относят также гиппокампальную формацию, зубчатую извилину, основание, предоснование, парасубикулум и энториальную кору. В настоящее время интерес к изучению СП при БГ непрерывно растёт (Quarantelli, Salvatore et al., 2013; Poudel, Egan et al. 2014; Odish et al., 2015), однако большинство исследователей оценивают заранее выбранные зоны интереса в головном мозге (на основании какой-либо исходной гипотезы), уделяя меньше внимания анализу спонтанной нейрональной активности в пределах головного мозга в целом и его СП. В Российской Федерации работы по фМРТп при БГ отсутствуют, что подчёркивает актуальность настоящего исследования.

Целью работы является клинико-нейровизуализационный анализ функциональных изменений головного мозга при БГ на различных её стадиях (от латентной до развёрнутой) и с учётом выраженности степени CAG-экспансии мутантного гена на основе использования функциональной МРТ покоя.

Задачи работы

1. Выявить клинико-функциональные взаимосвязи у носителей мутантного гена БГ на латентной и развернутой стадиях нейродегенеративного процесса с использованием рейтинговых шкал оценки двигательных и психоэмоциональных нарушений.
2. Оценить характер спонтанной активности сети пассивного режима работы головного мозга и особенности функциональных церебральных перестроек при выполнении фМРТп в группах АНМ и СНМ в сравнении с группой здоровых добровольцев.
3. Оценить взаимосвязь между выявленными при фМРТп изменениями головного мозга и клиническими особенностями манифестации и течения БГ.
4. Оценить влияние тяжести мутации (величины CAG-экспансии в гене *HTT*) на клинические особенности БГ и характер выявляемых паттернов спонтанной активности при фМРТп.

Научная новизна

В настоящей работе развивается современная концепция функциональной перестройки головного мозга при БГ. Впервые в российской популяции у пациентов с БГ использован 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 БГ и взаимосвязи выявленных изменений с клиническими особенностями заболевания. Показано, что изменения нейрональной активности в пределах СПРРГМ при БГ взаимосвязаны 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 БГ. Выявлены корреляционные связи между

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

Практическая значимость

Сопоставление клинических характеристик заболевания с особенностями функциональной перестройки головного мозга расширяет представления о преимущественной локализации патологического процесса в головном мозге при БГ и возможных функциональных компенсаторных процессах в головном мозге у асимптомных носителей мутации в гене *HTT*. Полученные в работе данные позволяют рассматривать фМРТп как ценный нейровизуализационный метод, позволяющий объективизировать течение нейродегенеративного процесса при динамическом наблюдении за пациентами с БГ, что создаёт предпосылки для использования соответствующих показателей в качестве биомаркеров заболевания. Показано, что метод фМРТп 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.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Носительство мутации БГ на этапе до появления двигательных проявлений заболевания может считаться асимптомным лишь условно: у этой категории лиц имеют место неспецифические изменения в двигательной и психоэмоциональной сферах, которые имеют свои нейровизуализационные корреляты, выявляемые при фМРТп-исследовании.
2. Характер активности в пределах сети пассивного режима работы головного мозга различается в группах асимптомных и симптомных носителей мутации

БГ как в сравнении со здоровыми добровольцами, так и между собой, что отражает различную степень выраженности нейродегенеративного процесса у указанных категорий лиц, а также различные способности к функциональной компенсации и нейропластичности.

3. У пациентов-правшей с БГ наиболее типичным фМРТп-признаком является снижение спонтанной нейрональной активности в области предклинья и поясной извилины доминантного (левого) полушария большого мозга; функционально скомпрометированными также являются ряд других областей головного мозга (средние отделы левой и правой парацентральной дольки, островок правого полушария).
4. Выявляемые изменения нейрональной активности в различных отделах сети пассивного режима работы головного мозга, определяемые при фМРТп у носителей мутации БГ, имеют свои клинические корреляты в виде нарушений в двигательной и психоэмоциональной сферах, а также в процессах интеграции получаемой головным мозгом информации.

Апробация работы

Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном 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» от 3 июля 2015 г. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на Первой Всероссийской научной конференции молодых учёных-медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века» (Москва, 2012), VII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2013» (Москва, 2013), Невском радиологическом форуме (Санкт-Петербург, 2013), II республиканской научно-практической конференции неврологов Республики Таджикистан «Актуальные вопросы неврологии» (Душанбе, 2014), VIII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2014» (Москва, 2014), III Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием)

(Москва, 2014), Всероссийской научной конференции с международным участием «Фундаментальные проблемы нейронаук . Функциональная асимметрия. Нейропластичность. Нейродегенерация» (Москва, 2014), IX Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2015» (Москва, 2015), XXth Symposium Neuroradiologicum (Istanbul, 2014), 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Stockholm, 2014), 8th EHDN Plenary Meeting (Barcelona, 2014), European Congress of Radiology (Vienna, 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 18 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ.

Личный вклад автора

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.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 26 таблиц и иллюстрирована 20 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, главы собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиографический указатель содержит 183 источника литературы, из которых 24 отечественных, 159 иностранных и 18 собственных публикаций автора.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методы клинического обследования

Процедуры исследования проводились амбулаторно. Всего в исследование были включены 45 человек, в том числе 30 носителей мутантного гена БГ (17 СНМ и 13 АНМ), а также 15 здоровых добровольцев, сформировавших группу контроля.

В исследование включались все носители мутации БГ (вне зависимости от наличия/отсутствия клинических проявлений заболевания) при условии отсутствия у них органических повреждений головного мозга другой этиологии, отличной от БГ (например, травматического или сосудистого генеза). Носитель мутации расценивался как «симптомный» при счёте по двигательной шкале UHDRS более 5 баллов. Субъекты из группы АНМ и группы контроля не получали каких-либо лекарственных препаратов. В группе СНМ 15 пациентов получали лечение нейролептиками, а 11 – антидепрессантами. Режим дозирования лекарственных препаратов при этом оставался стабильным и не менялся во время исследования.

Всем участникам исследования проводился неврологический осмотр и сбор общего и семейного анамнеза, определение доминантности правой или левой руки.

Набор субъектов в группу контроля проводился из клинически здоровых лиц без указания на наличие хореи в семейном анамнезе. Тесты на сопоставление символов и цифр и беглость речи рамках одной категории (животные), а также обследование по шкале HADS-SIS не проводились в связи с ретроспективным получением данных по группе контроля и невозможностью предъявления этих тестов здоровым добровольцам *posthoc*. Субъектам из групп АНМ и СНМ дополнительно проводились следующие процедуры исследования.

1. Для всех носителей мутации рассчитывался балл отягощённости заболеванием (*disease-burden score*) (БОЛ) по формуле $(\text{ВОЗРАСТ} \times [\text{CAG} - 35,5])$ (Penney, Vonsattel et al., 1997). Считается, что этот показатель характеризует экспозицию конкретного пациента по отношению к воздействию мутантного гентингина (Tabrizi et al., 2009), что косвенно свидетельствует о выраженности патологического процесса.
2. Для АНМ нами также был рассчитан ориентировочный возраст начала двигательных проявлений заболевания (формально – дебют болезни) по формуле, описанной Langbehn et al. (2004): $[21,54 + \text{Exp}(9,556 - 0,1460 \times \text{CAG})]$.

Это, в свою очередь, позволило нам вычислить ориентировочное количество лет до манифестации БГ.

3. Для СНМ нами рассчитывалось количество лет, прошедших с момента манифестации БГ.
4. У лиц из групп АНМ и СНМ проводилось обследование по ряду разделов шкалы UHDRS с расчётом общего двигательного балла (UHDRS-Motor), балла общей функциональной способности (TFC), функционального балла (UHDRS-Function), а также подсчётом результатов выполнения теста на сопоставление символов и цифр и теста на беглость речи в рамках одной категории (животные).
5. У лиц из групп АНМ и СНМ проводилось обследование по шкале HADS-SIS (госпитальная шкала тревоги и депрессии в комбинации со шкалой Снейта по оценке раздражительности); пороговым значением для констатации депрессии по шкале HADS-SIS являлся балл по блоку оценки депрессии, равный 7 и более (Bjelland, Dahl et al., 2002).

Функциональная магнитно-резонансная томография покоя:

получение данных и их предобработка

Всем обследуемым проводилось фМРТп-исследование на аппарате Magnetom Avanto (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла. МРТ-сканирование включало в себя получение T2*-взвешенных изображений (последовательность в 100 измерений – по 36 срезов в каждом массиве), TR = 3750 мс, TE = 47 мс, FOV = 192 мм, толщина среза 3 мм, матрица 64 × 64, угол наклона 90°, продолжительность исследования – 6,3 мин. Пациентам давалась инструкция максимально расслабиться, лежать спокойно в наушниках (для уменьшения стимуляции слухового анализатора) с закрытыми глазами (для исключения стимуляции зрительного анализатора) и не думать ни о чём конкретном.

Для предобработки данных фМРТп мы использовали программный набор инструментов SPM8 (Statistical Parametric Mapping software package version 8; <http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) на платформе программного продукта MatLab R2012b (8.0.0.783). Следующим этапом было выделение независимых компонент и отбор среди них компонент, соответствующих СП, в частности СПРРГМ. Выделение и анализ независимых компонент осуществлялся с использованием программного

набора инструментов GIFT v1.3i (Group ICA for fMRI Toolbox). Количество выделяемых независимых компонент определялось автоматически алгоритмом программы на основании размера анализируемой выборки.

Статистический анализ

Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$. Для проверки нормальности распределения значений в выборке нами использовался критерий Шапиро-Уилка. С целью поиска различий по тем или иным клиническим признакам между группами АНМ и СНМ нами использовался двухвыборочный t-тест при сравнении параметрических данных и двухвыборочный U-тест при сравнении непараметрических данных. Нами также были рассчитаны коэффициенты корреляции (КК): для параметрических данных нами применялся КК Пирсона, а для непараметрических данных – КК Спирмена и Кендалла. Расчёты проводились в программной надстройке XLSTAT для Microsoft Excel.

Сравнение паттерна спонтанной активности в пределах СПРРГМ между обследуемыми группами субъектов проводилось с использованием двухвыборочного t-теста. Методом множественной регрессии мы пытались определить возможную зависимость между характером спонтанной активности различных отделов СПРРГМ и полученными нами клиническими данными. Две последние процедуры мы проводили с использованием указанного выше программного продукта SPM8. При проведении двухвыборочного t-теста с участием группы контроля и группы АНМ или СНМ, а также при сравнении между собой характера спонтанной активности в пределах СПРРГМ между группами АНМ и СНМ, мы вводили в качестве ковариат пол и возраст обследованных субъектов с целью исключения случайного влияния этих признаков на результаты сравнения. При этом программой рассчитывалось как нескорректированное значение p , так и скорректированное на ошибку первого рода с учётом поправки на множественные сравнения – p_{FWE} , что значительно повышает статистическую значимость получаемых результатов.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ ИЦН (протокол № 6/13 от 13.06.2013 г.), все пациенты перед выполнением исследовательских процедур прошли процедуру подписания информированного согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Демографические данные участников исследования приведены в табл. 1. Обследованные группы были сопоставимы по поло-возрастным характеристикам. Исходя из задач работы и необходимости формирования однородной анализируемой группы, все включённые субъекты были правшами.

Таблица 1. Общая характеристика полового и возрастного состава групп исследования			
	Контрольная группа	Асимптомные носители мутации БГ	Симптомные носители мутации БГ
Число	15	13	17
М/Ж	8/7	6/7	7/10
Возраст	39,7 (15,30)	31,9 (11,79)	47,7 (11,61)

Примечание: М (SD) – среднее значение (стандартное отклонение).

Таблица 2. Характеристика результатов клинического обследования по группам субъектов.		
	Асимптомные носители мутации БГ	Симптомные носители мутации БГ
HADS-SIS, депрессия	М (SD) = 2,62 (2,26)	Ме (25;75) = 7 (2;10)
HADS-SIS, тревога	Ме (25;75) = 2 (1;4)	Ме (25;75) = 6 (5;10)
HADS-SIS, раздражительность	Ме (25;75) = 1 (1;5)	М (SD) = 7,06 (5,04)
UHDRS, двигательный балл	Мо [min;max] = 1 [0;2]	М (SD) = 27,29 (8,79)
UHDRS Function	М (SD) = 25,00 (0)	М (SD) = 20,06 (4,29)
SDMT	М (SD) = 46,15 (11,24)	Мо [min;max] = 17 [9;45]
Беглость речи (категория)	М (SD) = 25,62 (5,19)	М (SD) = 12,82 (4,05)
САГ-повторы	М (SD) = 43,69 (3,43)	М (SD) = 43,71 (3,33)
БОЛ	М (SD) = 230,50 (68,18)	М (SD) = 357,47 (71,57)
Число лет до начала заболевания	Ме (25;75) = 14,58 (12,46;18,33)	н/п
TFC	М (SD) = 13,00 (0)	Ме (25;75) = 10 (8;11)
Число лет после начала заболевания	н/п	М (SD) = 7,12 (4,27)

Примечание: М (SD) – среднее значение (стандартное отклонение); Ме (25;75) – медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль; Мо [min;max] – мода [минимальное значение;максимальное значение]; н/п – не применимо.

Как видно из табл. 2, рассчитываемый показатель БОЛ оказался меньше в группе АНМ, что объяснимо и свидетельствует о меньшей продолжительности экспозиции этих субъектов воздействию мутантного гентингина. Разница в значениях БОЛ в группах АНМ и СНМ имела статистически значимый характер ($p < 0,0001$).

Примечательно, что средняя величина САГ-экспансии как в группе АНМ, так и в группе СНМ была примерно равной и составляла $43,69 \pm 3,43$ и $43,71 \pm 3,33$ соответственно (см. табл. 2). Этот факт свидетельствует о «генетической однородности» проанализированной в нашей работе выборки пациентов с точки зрения тяжести мутации БГ.

Среднее время, прошедшее с момента дебюта заболевания, в группе СНМ составило $7,12 \pm 4,27$ лет, что вкупе с данными по шкале TFC ($Me = 10$ (8; 11)) характеризует эту группу как пациентов с лёгкими–умеренными проявлениями БГ. Это соответствует стадиям I–II по классификации Shoulson-Fahn.

В группе СНМ среднее значение общего двигательного балла по субшкале UHDRS-Motor составило $27,29 \pm 8,79$. Такое значение соответствует умеренным клиническим проявлениям БГ в отношении двигательных нарушений и вполне соотносится с выраженностью функциональных нарушений по данным шкалы TFC и длительности заболевания. В группе АНМ мода общего двигательного балла составила 1 ($min = 0$, $max = 2$). Это подтверждает, что даже при так называемом «асимптомном» носительстве мутации БГ при исследовании двигательной сферы могут выявляться неспецифические нарушения, такие как нарушение плавности следящих движений глазных яблок, увеличение латентности и замедление скорости саккад глаз, двигательное беспокойство языка, повышение мышечного тонуса по пластическому типу при контралатеральной активации руки, невозможность воспроизвести четыре цикла движений «кулак–ребро–ладонь» в тесте Лурия и пр.

По нашим данным, в группе АНМ средний балл оценки депрессии по шкале HADS-SIS составил $2,62 \pm 2,26$. Это свидетельствует об отсутствии у этих пациентов явных симптомов депрессии, однако может говорить о субдепрессивном расстройстве (состоянии, при котором симптомы пациента не удовлетворяют по тяжести и (или) набору всем критериям большой депрессии). В группе СНМ

медиана счёта депрессии в баллах составила 7 (2; 10) — это значение является пороговым для констатации наличия симптомов депрессии по шкале HADS-SIS. Различия в оценке депрессии по этой шкале между группами АНМ и СНМ носили статистически значимый характер (по результатам U-теста, $p < 0,05$).

Медиана счёта оценки тревоги в баллах по шкале HADS-SIS в группе АНМ составила 2 (1; 4) против 6 (5; 10) в группе СНМ. Разница в этих значениях также носила статистически значимый характер (по результатам U-теста, $p = 0,01$).

Наконец, медиана счёта оценки раздражительности в баллах по рассматриваемой нами шкале составила 1 (1; 5). Распределение значений носило отличный от нормального характер. В группе же СНМ значения указанного параметра имели нормальное распределение: средний балл раздражительности составил $7,06 \pm 5,04$. По результатам U-теста, разница в выраженности раздражительности между группами АНМ и СНМ носила статистически незначимый характер ($p = 0,053$). Однако отмечается тенденция к нарастанию раздражительности в группе СНМ. Статистически незначимый характер выявленных изменений по данной шкале может быть обусловлен как малым размером выборки, так и фактом применения большинством субъектов из группы СНМ нейролептических лекарственных препаратов, которые могут «сглаживать» симптомы раздражительности. Выявленные нами изменения подтверждают сложившиеся представления о клинической картине БГ, включающей в себя, помимо двигательных расстройств, нарушения в психоэмоциональной сфере.

По результатам U-теста, различия в результативности выполнения теста на сопоставление символов и цифр (характеризует скорость психомоторных реакций, сохранность внимания, процессов обработки и интеграции пространственно-зрительной информации и кратковременной памяти) носили статистически значимый характер ($p < 0,0001$). Разница в выполнении теста на беглость речи в рамках одной категории (животные), оценивающего функцию семантической памяти, а также исполнительные функции (в осуществлении которых участвуют нижняя височная и веретенообразная извилины) (Zarino, Crespi et al., 2014) в группах АНМ ($25,62 \pm 5,19$) и СНМ ($12,82 \pm 4,05$) также носила статистически значимый характер ($p < 0,0001$). Этот результат свидетельствует о значимом

нарастании изменений в когнитивной сфере при переходе из стадии асимптомного в стадию симптомного носительства мутации.

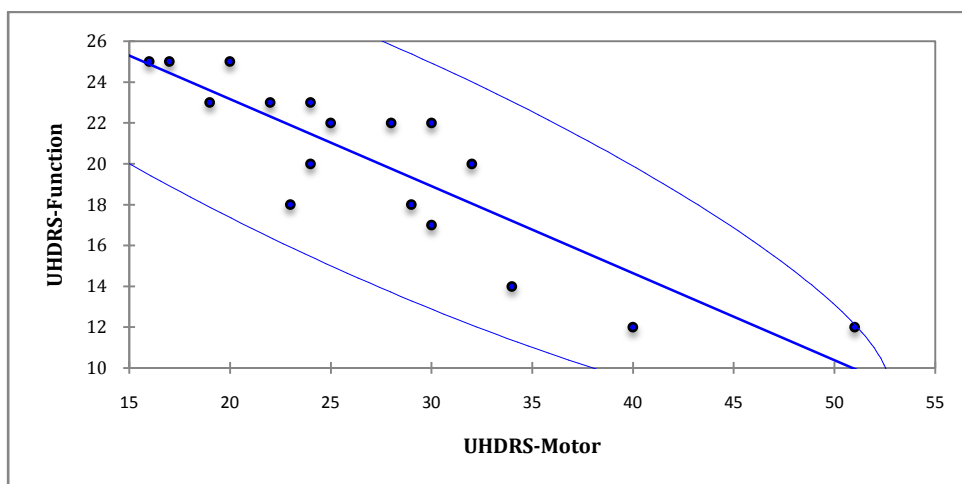


Рисунок 1. Отрицательная корреляция между баллом оценки двигательных нарушений и баллом функциональных нарушений шкалы UHDRS.

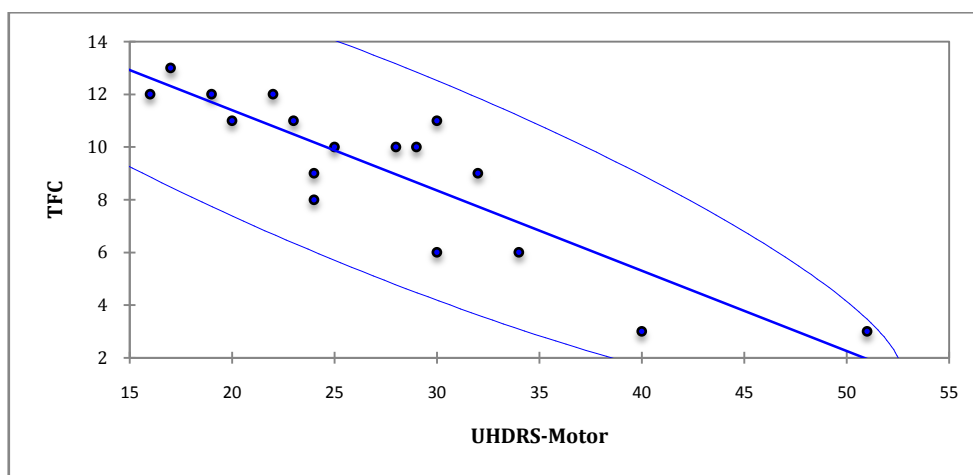


Рисунок 2. Отрицательная корреляция между баллом оценки двигательных нарушений по шкале UHDRS и оценкой TFC.

По данным проведённых корреляционных тестов, в группе СММ нам удалось выявить сильную отрицательную корреляцию ($p < 0,0001$) между баллом оценки двигательных нарушений и баллом функциональных нарушений шкалы UHDRS ($r = -0,873$) (рис. 1). Также нами была выявлена сильная отрицательная корреляция между баллом оценки двигательных нарушений по шкале UHDRS и оценкой TFC: коэффициент r в тесте Спирмена составил $-0,855$, а коэффициент τ в тесте Кендалла составил $-0,714$ ($p < 0,0001$) (рис. 2). Этот факт, во-первых, может

подтверждать ведущую роль двигательных расстройств в инвалидизации пациентов с БГ, а во-вторых, косвенно может свидетельствовать о достаточной чувствительности шкалы TFC (несмотря на свою простоту и краткость) в характеристике функционального статуса пациентов с БГ. При сравнении результатов других тестов в группах АНМ и СММ средних/сильных статистически значимых корреляционных связей выявлено не было.

Клинико-нейровизуализационный анализ асимптомных и симптомных носителей мутации болезни Гентингтона

При обработке данных фМРТп методом анализа независимых компонент расчётное количество последних (на основании размера выборки) составило пятнадцать. После исключения из анализа компонент, представлявших собой те или иные артефакты, нами были выделены следующие три СП: СПРРГМ, островково-височная СП и первичная зрительная СП. Для дальнейшего анализа, согласно задачам нашего исследования, была отобрана компонента, соответствовавшая СПРРГМ.

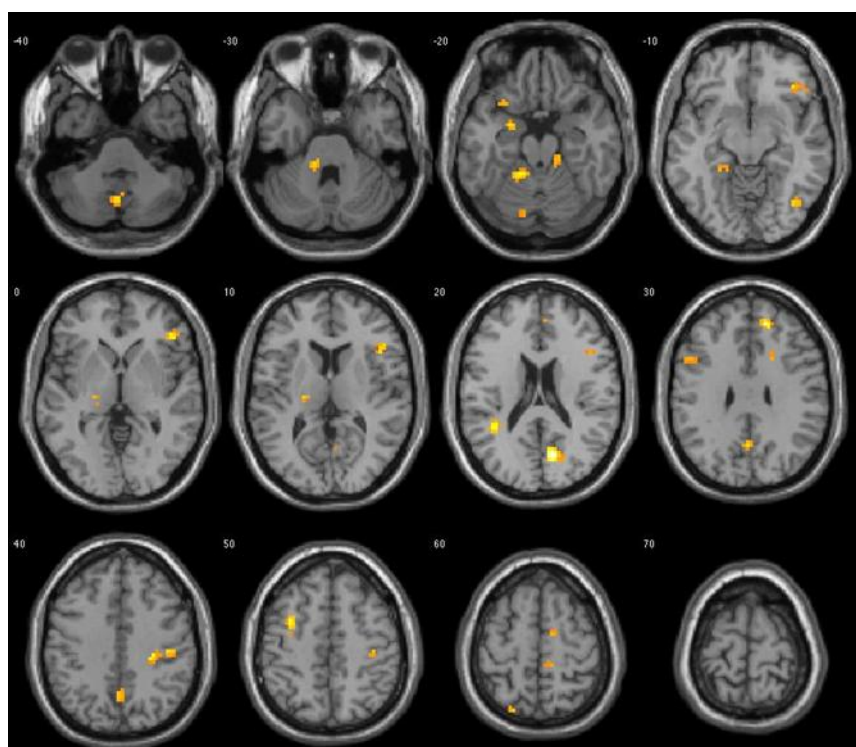


Рисунок 3. Карта распределения зон **повышения активности** в группе АНМ по сравнению с группой контроля.

При сравнении различий паттерна активации СПРРГМ, выявленных между здоровыми субъектами и группой АНМ, нами было обнаружено повышение спонтанной активности в области правого предклинья и покрышечной части правой нижней лобной извилины ($p < 0,05$; $p_{FWE} > 0,05$; $T = 2,52$) (рис. 3). Можно предположить, что это явление отражает процессы нейропластичности, которые активируются с целью компенсации начинающихся нейропсихических расстройств. Считается, что предклинье отвечает за процессы, связанные с обработкой зрительно-пространственных образов (в частности, представление двигательного акта, координация движений в пространстве), эпизодическую память (система памяти, содержащая событийную информацию, полученную человеком на основе его предыдущего опыта), а также участвует в процессах субъективной самоидентификации и самосознания (*self-awareness*) (Cavanna, Trimble, 2006).

Очевидно, на доклинической стадии имеет место повышение функциональной нагрузки на недоминантное полушарие большого мозга (все обследованные субъекты были правшами) с компенсаторной целью. Интересно также, что правому полушарию большого мозга (недоминантному у правшей) приписывается главенство в корковом контроле внешних проявлений эмоций (Wittling, 1996). Считается, что это полушарие участвует в придании интонации эмоционального оттенка как устной, так и письменной речи, а его поражение (в особенности, лобно-височной области) приводит к эмоциональному безразличию (Devinsky, D'Esposito, 2004). Поражение покрышечной части правой нижней лобной извилины может значительно уменьшать спонтанную жестикуляцию (Ross, Mesulam, 1979). Именно перечисленные функции и начинают страдать по мере прогрессирования нейродегенеративного процесса при БГ, но могут быть скомпенсированы на доклинической стадии заболевания. Более того, нижняя лобная извилина традиционно не причисляется к структурам СПРРГМ. Таким образом, согласно полученным нами данным, СПРРГМ рекрутирует дополнительные участки коры, предположительно с целью поддержания функциональной компенсации страдающих функций. Это явление прослеживается и при последующем анализе полученных нами данных.

При сравнении группы контроля с группой СНМ, напротив, у пациентов

отмечалось снижение спонтанной активности в области предклинья доминантного полушария, а также в средних отделах левой поясной извилины и в правой парацентральной дольке ($p < 0,05$; $pFWE < 0,05$; $T = 2,52$) (рис. 4). И средние отделы поясной извилины, и парацентральная долька вовлечены в процессы тонкого планирования и пространственной координации двигательного акта, которые значительно страдают у пациентов с БГ.

Снижение спонтанной активности в соответствующих участках головного мозга может быть отражением срыва компенсации и нарастания текущего нейродегенеративного процесса у симптомных пациентов, сопровождающегося гибелью клеток и, следовательно, меньшими метаболическими потребностями.

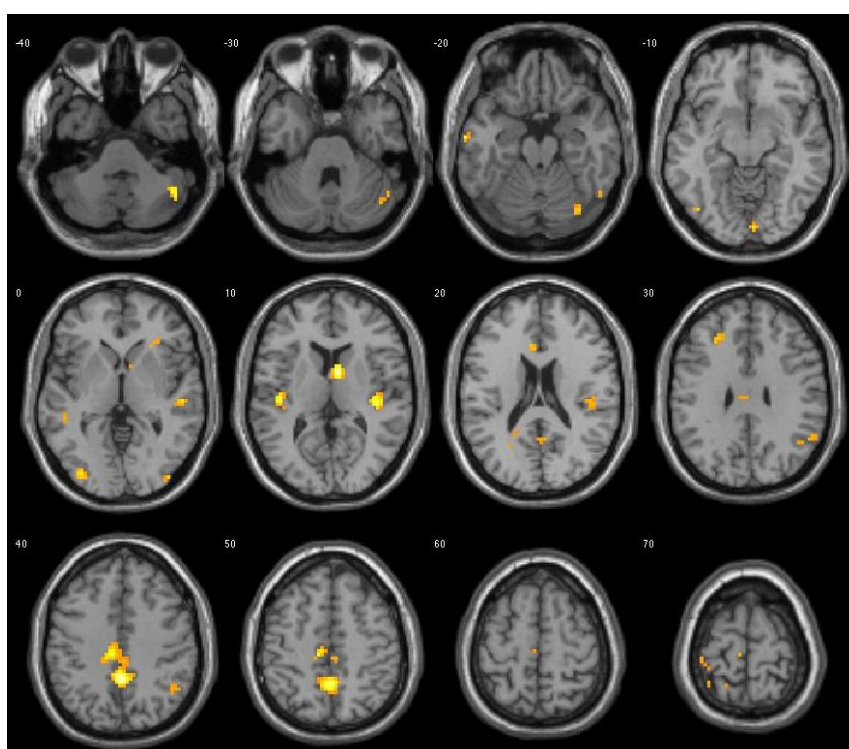


Рисунок 4. Карта распределения зон снижения активности в группе СНМ по сравнению с группой контроля.

При сравнении АНМ и СНМ (рис. 5) у последних отмечалось снижение спонтанной активности в правом предклинье ($p < 0,001$; $pFWE < 0,05$; $T = 2,52$) (как указывалось ранее, повышение активности в этой же области отмечалось у АНМ по сравнению со здоровыми субъектами). Как и при сравнении СНМ с группой контроля, при сравнении СНМ с субъектами из группы АНМ наблюдалось снижение спонтанной активности в средних отделах левой поясной извилины ($p < 0,001$; $pFWE < 0,05$; $T = 2,52$), что ещё раз может обосновывать имеющиеся у больных с БГ нарушения в эмоционально-мотивационной составляющей

двигательных актов. Более того, были выявлены дополнительные зоны снижения спонтанной активности в группе СМН: медиальные отделы верхней лобной извилины (по данным ряда исследователей, связана с обеспечением высших когнитивных функций, в особенности кратковременной памяти, а также участвует в образовании добавочной двигательной зоны) (Liet al., 2013) и передние отделы поясной извилины (контроль вегетативного компонента эмоций) доминантного полушария большого мозга ($p < 0,001$; $pFWE < 0,05$; $T = 2,52$).

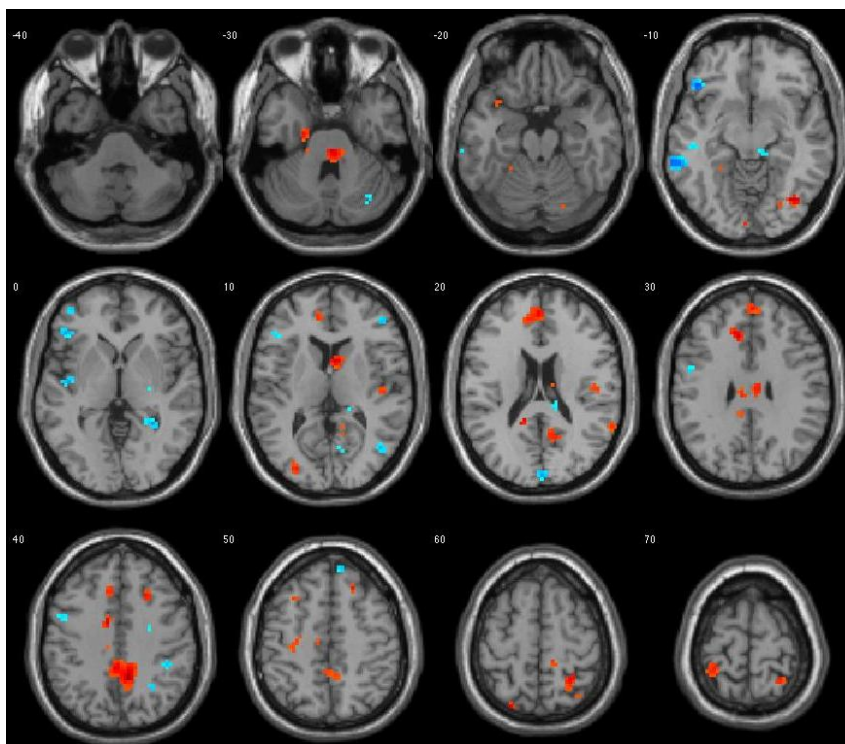


Рисунок 5. Карта результатов сравнения групп АНМ и СМН: красным указаны области снижения активности у СМН по сравнению с АНМ, синим – зона повышения активности у СМН по сравнению с АНМ.

По сравнению с АНМ в группе СМН отмечалось также снижение спонтанной активности в области хвостатых ядер (ХЯ) с обеих сторон ($p < 0,05$; $pFWE > 0,05$; $T = 2,52$), что может отражать прогрессирующую гибель нейронов этого базального ядра при наличии двигательных клинических проявлений заболевания. ХЯ играет также важную роль в осуществлении исполнительных функций (совместно с лобной долей), в частности, в процессах выделения промежуточных целей на основе полученных результатов для достижения конечной цели (наиболее активно в этом задействована головка ХЯ) (Grahn et al., 2008).

Нами также было выявлено повышение спонтанной активности в области левой средней височной извилины (ПБ 21), а также треугольной и глазничной частей левой нижней лобной извилины в группе СНМ по сравнению с группой АНМ ($p < 0,05$; $p_{FWE} > 0,05$; $T = 2,52$), что, по нашему мнению, тоже может служить отражением развивающихся во времени компенсаторных реакций в отношении функций, осуществление которых связано с этими зонами. Так, верхняя и средняя височные извилины участвуют в процессах запоминания и узнавания объектов (Devinsky, D'Esposito, 2004), а треугольная и глазничная части нижней лобной извилины, согласно результатам некоторых исследований, помимо участия в двигательном компоненте речи играют роль и в семантической обработке получаемой мозгом информации (Li et al., 2014). Известно, что при БГ эти функции страдают по мере прогрессирования патологического процесса, что может выявляться различными тестами, в частности, в тесте на беглость речи в рамках одной категории, который проводился в нашей работе.

Как видно из представленных нами данных, выявленные в обследованных группах носителей мутации БГ изменения в активности различных участков головного мозга в состоянии покоя не являются симметричными в полушариях большого мозга, а также неравномерно распределены в пределах каждого отдельно взятого полушария. Этот интересный феномен отражает, по-видимому, сложные межмолекулярные взаимодействия белковых субстратов по мере развития нейродегенеративного процесса. Предполагается, что участок гена *HTT* с CAG-экспансией взаимодействует с большим количеством иных генов, что подтверждается результатами исследований с использованием микрочипов на материалах аутопсии (Hodges et al., 2006) и мышинных моделях БГ. Эти взаимодействия приводят к целому ряду последствий, включая нарушение регуляции транскрипции, нейромедиаторный дисбаланс, нарушение выработки мозгового нейротрофического фактора (BDNF), расстройство клеточных и везикулярных механизмов транспорта в нейронах полосатого тела, коре и других областях мозга (Mortone et al., 2001; Zuccato, Cattaneo, 2007; Rosaset et al., 2008; Thu et al., 2010). В полосатом теле наиболее уязвимыми являются средние шипиковые нейроны, гибель которых может значительно различаться в зависимости от принадлежности к стриосомному или матриксному компартменту, что

свидетельствует о неоднородности распределения процесса нейродегенерации в ЦНС. Кора больших полушарий также имеет неоднородную структуру, её различные области характеризуются своим уникальным профилем экспрессируемых генов (Molyneaux et al., 2007). Это даёт основания полагать, что различные пулы клеток могут по-разному взаимодействовать с мутантным аллелем гена *HTT* и, соответственно, различаться по выраженности дегенерации пирамидных, корковых вставочных и стриарных нейронов. Это и может лежать в основе большей восприимчивости структур переднего мозга к патологическому процессу при БГ, а также различающейся интенсивности нейродегенерации в различных областях головного мозга, что приводит к неоднородности выявленных нами изменений спонтанной нейрональной активности у носителей мутации БГ.

Особый интерес представляют результаты анализа методом множественных регрессий, позволяющие предположить зависимость между исследованными клиническими признаками в группах АНМ и СНМ и выраженностью спонтанной активности в тех или иных участках головного мозга (табл. 3 и 4). В группе АНМ нами было выявлено, что величина CAG-экспансии (тяжесть мутации) имеет прямую связь со спонтанной активностью в области правого островка (нейропластическая компенсация начинающихся нарушений в психоэмоциональной сфере) и обратную – со спонтанной активностью в правой надкраевой извилине (что может являться признаком начинающихся расстройств в интеграции разнообразной сенсорной информации – считается, что эта область коры участвует в обеспечении разнообразных функций, в частности, в восприятии пространства и практике) (Clower et al., 2001).

Уровень тревоги у АНМ имел обратную корреляцию со спонтанной активностью в зонах, напрямую не связанных с контролем эмоций. Вместе с тем, известно, что, например, бледный шар вовлечён не только в контроль двигательных функций – его поражение может приводить к нарушению организации памяти, апатии, депрессии, ангедонии, обсессивно-компульсивным расстройствам (Devinsky, D'Esposito, 2004). Это может объяснять выявленную нами обратную зависимость между уровнем тревоги и спонтанной активностью в области левого бледного шара.

Таблица 3. Общая характеристика выявленных статистически значимых клинико-нейровизуализационных связей ($p < 0,05$) в группе «асимптомных» носителей мутации болезни Гентингтона.						
	СAG	ТР	ДР	Р	БОЗ	ЛДМ
<i>Правое полушарие большого мозга</i>						
Медиальные отделы правой верхней лобной извилины						
Правая постцентральная извилина (ПБ 3)						
Правая прецентральная извилина (ПБ 6)						
Правое предклинье						
Правый островок						
Правая прямая извилина (ПБ 11)						
Средние отделы правой поясной извилины						
Правая парацентральная доля (ПБ 7)						
Правая надкраевая извилина (ПБ 40)						
Правая угловая извилина (ПБ 39)						
Правая скорлупа						
<i>Левое полушарие большого мозга</i>						
Левая верхняя лобная извилина, в т.ч. её медиальные отделы						
Левая прецентральная извилина (ПБ 6)						
Левая парагиппокампальная извилина						
Левая скорлупа						
Латеральный сегмент левого бледного шара						
Примечание: ТР – тревога; ДР – депрессия; Р – раздражительность; БОЗ – балл отягощённости заболеванием; ЛДМ – количество лет до манифестации заболевания.						

Таблица 4. Общая характеристика выявленных статистически значимых клинико-нейровизуализационных связей ($p < 0,05$) в группе симптомных носителей мутации болезни Гентингтона.

	САГ	ДН	ФН	П	ПЗИ	ТР	ДР	Р	БОЗ	ДЗ
<i>Правое полушарие большого мозга</i>										
Верхняя лобная извилина, в т.ч. её медиальные отделы										
Средняя лобная извилина, в т.ч. её медиальные отделы										
Постцентральная извилина (ПБ 3)										
Парагиппокампальная извилина										
Поясная извилина, в т.ч. её средние отделы										
Нижняя теменная долька										
Клиновидная извилина										
Затылочная доля, ПБ 18										
Угловая извилина (ПБ 39)										
Язычная извилина (ПБ 18)										
<i>Левое полушарие большого мозга</i>										
Верхняя лобная извилина (ПБ 9), в т.ч. медиальные её отделы										
Средняя лобная извилина (ПБ 8 и 9), в т.ч. медиальные её отделы										
Нижняя лобная извилина, в т.ч. её треугольная часть										
Верхняя височная извилина										
Средняя височная извилина (ПБ 21)										
Прецентральная извилина (ПБ 6)										
Парагиппокампальная извилина										
Язычная извилина (ПБ 18)										
Веретеновидная извилина (ПБ 19)										
Островок										
Скорлупа										
Латеральный сегмент бледного шара										
Примечание: ДН – двигательные нарушения; ФН – функциональные нарушения; П – память; ПЗИ – пространственно-зрительная интеграция; ТР – тревога; ДР – депрессия; Р – раздражительность; БОЗ – балл отягощённости заболеванием; ДЗ – длительность заболевания. Незаштрихованные ячейки – прямая связь; заштрихованные ячейки – обратная связь.										

Выраженность депрессивных явлений и раздражительности в группе АНМ, напротив, имела обратную зависимость от спонтанной активности в области структур, входящих в состав лимбической системы (правая поясная извилина, левая парагиппокампальная извилина) и иных структур, участвующих в регуляции эмоционально-психического фона (правое предклинье, медиальные отделы верхних лобных извилин). Интересно также, что в группе АНМ имела место прямая зависимость между расчётным количеством лет до предполагаемого дебюта заболевания и спонтанной активностью в области левой верхней лобной извилины (ПБ 6), относящейся к лобной коре и включающей в себя премоторную кору и добавочную двигательную кору, ответственные за планирование сложных координированных двигательных актов (Schubotz, Von Cramon, 2003). То есть, по мере приближения дебюта болезни спонтанная активность этих отделов головного мозга снижается (и, соответственно, ухудшается функция моторного планирования).

В группе СНМ обращает на себя внимание наличие прямой зависимости между суммой баллов по двигательному разделу шкалы UHDRS и спонтанной активностью в области скорлупы и бледного шара, участвующих, как известно, в контроле двигательного рисунка. Примечательно, что в группе СНМ отмечалась обратная зависимость между спонтанной активностью в области среднего отдела правой поясной извилины и счётом по субшкалам тревоги и депрессии шкалы HADS-SIS, что напрямую характеризует дисфункцию структур головного мозга, участвующих в регуляции психоэмоциональной сферы.

Интересны и полученные данные в пользу обратной зависимости между спонтанной активностью в области средних отделов правой поясной извилины и длительностью заболевания у СНМ. Этот факт может отражать прогрессирующую дисфункцию лимбической системы по мере течения БГ.

Все описанные взаимосвязи имели статистически значимый характер ($p < 0,05$; $p_{FWE} > 0,05$).

Выявленные взаимосвязи необходимо интерпретировать с осторожностью, принимая во внимание как небольшой размер проанализированных нами выборок пациентов с этим орфанным заболеванием, так и тот факт, что локализация функций в головном мозге не является жёстко детерминированной. Тем не менее, в

целом полученные данные с нейровизуализационной точки зрения подтверждают на новом уровне имеющиеся представления о ключевых фенотипических характеристиках БГ, а также демонстрируют потенциал фМРТп в качестве инструмента оценки прогрессирования патологического процесса, в том числе на фоне проводимой терапии. Так, например, отчётливо видна зависимость между спонтанной активностью в области поясной извилины, входящей в состав СПРРГМ, и выраженностью аффективных нарушений, оцениваемых по субшкалам HADS-SIS; следовательно, анализ именно этого региона может проводиться при оценке эффективности коррекции эмоционально-психических нарушений как у АНМ, так и у СНМ.

Несмотря на обилие зон в пределах СПРРГМ с отличающейся спонтанной активностью в исследованных нами группах, можно чётко выделить области, в которых различия имели статистически значимый характер не только на основании нескорректированного значения p , но и подтверждались соответствующим значением $pFWE(<0,05)$:

- снижение спонтанной нейрональной активности в группе СНМ в области *левого предклинья, средних отделов левой поясной извилины и правой парацентральной доли* по сравнению с группой контроля;

- снижение спонтанной нейрональной активности в группе СНМ в *правом предклинье и средних отделах левой поясной извилины, медиальных отделах левой верхней лобной извилины и передних отделах левой поясной извилины* по сравнению с АНМ.

Оценка спонтанной активности в этих областях может стратегическое значение для решения фундаментальных и прикладных задач, связанных с изучением тонких механизмов развития полиглутаминовой патологии при БГ, мониторинга нейродегенеративного процесса на разных стадиях, прогноза болезни и оценки результатов лечения.

ВЫВОДЫ

1. У лиц с «асимптомным» носительством мутантного гена *HTT* выявляются неспецифические двигательные нарушения (нарушение плавности следящих движений глазных яблок, увеличение латентности и замедление скорости саккад глаз, двигательное беспокойство языка и др.), а также субдепрессивные и другие минимальные аффективные расстройства. Указанные изменения уже в этой стадии сопровождаются при фМРТп-исследовании повышением спонтанной нейрональной активности в области правого предклинья и покрышечной части правой нижней лобной извилины.
2. У симптомных носителей мутации болезни Гентингтона определяется статистически значимая отрицательная корреляция между выраженностью двигательных (субшкала UHDRS-Motor) и функциональных (подшкалы TFC и UHDRS-Function) нарушений. Выявленные корреляционные связи между значениями клинических шкал подтверждают большую роль двигательных нарушений в ограничении функциональной активности пациентов с болезнью Гентингтона.
3. По данным фМРТп, спонтанная нейрональная активность в пределах сети пассивного режима работы головного мозга при болезни Гентингтона у пациентов-правшей статистически значимо отличается по сравнению с группой здоровых добровольцев:
 - в клинической стадии болезни по сравнению с контролем имеет место снижение спонтанной нейрональной активности в области левого предклинья, средних отделов левой поясной извилины и правой парацентральной дольки, а также повышение спонтанной активности в области островка правого полушария большого мозга;
 - в клинической стадии по сравнению с «асимптомным» носительством мутации отмечается снижение спонтанной нейрональной активности в правом предклинье, средних и передних отделах левой поясной извилины, медиальных отделах левой верхней лобной извилины.
4. Выявленные изменения спонтанной активности в сети пассивного режима работы головного мозга при болезни Гентингтона свидетельствуют о сложных

функциональных перестройках головного мозга (таких как начальное повышение нагрузки на недоминантное полушарие, рекрутирование дополнительных участков коры большого мозга и др.) по мере перехода нейродегенеративного процесса из латентного периода в клинически определяемую симптомную стадию.

5. Изменения в спонтанной активности сети пассивного режима работы головного мозга при болезни Гентингтона имеют взаимосвязь с клиническими характеристиками заболевания и могут служить нейровизуализационными коррелятами нарушений зрительно-пространственных функций, эмоционального поведения, памяти, планирования и контроля двигательных актов, обработки и интеграции получаемой головным мозгом комплексной информации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. фМРТп может применяться в качестве ценного нейровизуализационного метода, позволяющего объективизировать течение нейродегенеративного процесса и характер функциональных нейропластических перестроек при динамическом наблюдении за пациентами с болезнью Гентингтона.
2. Метод фМРТп может быть рекомендован для включения в алгоритм ранней прижизненной диагностики 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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 клинической и экспериментальной 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.
4. Селивёрстов Ю.А., Ключников С.А. Дифференциальная диагностика хорей // **Нервные болезни.**–2015.–№ 1.–С.6–15.
5. Селивёрстов Ю.А., Ключников С.А. Современные подходы к медикаментозной коррекции хорей при болезни Гентингтона // **Нервные болезни.**– 2014.–№ 3.–С.24–28.
6. Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Мультиодальный анализ структурно-функциональных изменений головного мозга у больных и клинически здоровых носителей гена болезни Гентингтона. Сборник статей и тезисов Первой Всероссийской научной конференции молодых учёных-медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века».– Москва, 2012.–С.108-109.
7. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Ключников С.А., 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 // **REJR (Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики)** – 2014.–№ 2.–Т3.– С.290-291.
8. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Ключников С.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Функциональная МРТ покоя при болезни Гентингтона: паттерн активации сети пассивного режима работы головного мозга // **REJR (Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики)** – 2015.–№ 2.–Т5.–С.170-171.
9. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Первый опыт применения функциональной МРТ покоя в России // **Труды международного VI неевского радиологического форума.**–Санкт-Петербург, 2013.–С.217.
10. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н., Ключников С.А., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя и её роль в изучении экстрапирамидных заболеваний // **Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием).**–Москва, 2014.– С. 138-142.

11. 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.
12. Селивёрстова Е .В., Селивёрстов Ю .А., Коновалов Р .Н. и др . Роль функциональной МРТ покоя в изучении физиологии и патологии головного мозга при болезни Паркинсона // REJR (Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики) – 2014.–№ 2.–Т3.–С.291-292.
13. 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 // REJR (Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики) – 2013.–№2.–Т3.–С.418-419.
14. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н., Кротенкова М.В. Паттерн активности сети пассивного режима работы головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона и болезнью Гентингтона // Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием «Фундаментальные проблемы нейронаук . Функциональная асимметрия. Нейропластичность. Нейродегенерация». – Москва, 2014.–С.321-323.
15. Evgeniia Seliverstova, Yury Seliverstov, Rodion Konovalov, Marina Krotenkova, Sergey Illarioshkin. Resting State fMRI in Assessing Changes of DMN Activation Pattern in Neurodegenerative Diseases. Abstract book of the XXth Symposium Neuroradiologicum, 2014: EP242.
16. Seliverstov Y.A., Seliverstova E.V., Klyushnikov S.A., Konovalov R.N., Illarioshkin S.N. First experience of performing resting-state functional MRI in Russia: Studying controls versus early manifest Huntington's disease patients. Mov. Disord. 2014; 29 (Suppl. 1): S94.
17. Seliverstov, Y., Seliverstova, E., Prikhodko, D., Klyushnikov, S., Konovalov, R., Krotenkova, M., & Illarioshkin, S. (2014). E21 Resting-state Functional MRI: Studying Default Mode Network In Healthy Controls Versus Early Manifest Patients with Huntington's Disease. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 85(Suppl 1), A43-A44.
18. Seliverstova E., Seliverstov Y., Konovalov R., Krotenkova M., Illarioshkin S. Pattern of spontaneous neuronal activity within default mode network in patients with Parkinson's disease. Insights Imaging. 2015 Mar; 6 (Suppl 1): S178.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНМ – асимптомный носитель мутации БГ

БГ – болезнь Гентингтона

БОЗ – балл отягощённости по заболеванию

МРТ – магнитно-резонансная томография

СНМ – симптомный носитель мутации БГ

СП – сеть покоя

СПРРГМ – сеть пассивного режима работы головного мозга

фМРТп – функциональная МРТ покоя

СAG – цитозин-аденин-гуанин

FWE – Family Wise Error (ошибка первого рода с учётом поправки на множественные сравнения)

SPM – Statistical Parametric Mapping (программа статистического параметрического картирования МРТ-изображений)

UHDRS – Unified Huntington's Disease Rating Scale (Унифицированная шкала оценки болезни Гентингтона).