

**Отзыв официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Авакяна Гагика Норайровича на диссертационную работу Селивёрстовой Евгении Валерьевны «Структурно-функциональные изменения головного мозга на ранней стадии болезни Паркинсона: клинико-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**

Болезнь Паркинсона является одним из самых частых нейродегенеративных заболеваний человека, приводящих к инвалидизации, встречается как у пожилых пациентов, так и у пациентов более молодого возраста, характеризующееся моторными и немоторными проявлениями. При рутинной МРТ головного мозга не выявляется специфических биомаркеров болезни Паркинсона, диагноз болезни Паркинсона зачастую ставится клинически. В настоящее время активно ведется поиск биомаркеров болезни Паркинсона с целью более объективной оценки прогрессирования заболевания на фоне применяемых схем терапии, а также выявления заболевания на ранних стадиях. Актуальными, информативными направлениями являются нейровизуализационные методики, позволяющие оценить структурно-функциональные изменения в головном мозге уже на ранних этапах болезни, такие как воксел-ориентированная морфометрия, позволяющая оценить объем коры головного мозга, и функциональная МРТ покоя, позволяющая «улавливать» низкочастотные (менее 0,1 Гц) колебания BOLD-сигнала, вызванные спонтанной нейрональной активностью, так называемых сетей покоя головного мозга. Из сетей покоя всегда особенно выделяется сеть пассивного режима работы головного мозга – наиболее тесно связанная с когнитивными и интегративными процессами. При болезни Паркинсона в клинической картине наблюдаются немоторные проявления, в том числе зрительно-пространственные и когнитивные нарушения. Реорганизация нейрональной активности при нейродегенерации остается до конца неизученной. Поэтому изучение сетей покоя головного мозга, в частности у пациентов с болезнью Паркинсона, с оценкой изменений активности сетей при данном виде заболевания, исследование объема серого вещества в зонах, входящих в состав сетей покоя головного мозга, интересно, перспективно и актуально, и, возможно, позволит расширить наши представления о механизмах развития нейродегенеративного процесса и процессов нейропластичности, провести корреляции между паттерном изменений нейрональной активности коры головного мозга и степенью неврологического дефицита, сопоставить результаты воксел-ориентированной морфометрии с данными функциональной МРТ покоя, оценить перестройку зон сетей покоя и зависимость от применяемого лечения.

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

Достоверность выполненных исследований подтверждается четким соблюдением требований для проведения диссертационной работы, сбором данных с отражением клинических

показателей, нейровизуализационных исследований, емкой статистической обработкой результатов согласно поставленным целям и задачам. Полученные выводы и практические рекомендации вносят большой вклад в науку и рекомендованы в практической деятельности невролога, 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 болезнью Паркинсона. В группу контроля вошло 20 здоровых добровольцев. Большой объем работы составило нейровизуализационное исследование – проведение воксел-ориентированной морфометрии, функциональной магнитно-резонансной томографии покоя, требующие сложной постобработки полученных данных. Одним из инновационных направлений является поиск биомаркеров нейродегенеративного процесса, в том числе нейровизуализационных, 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 и сравнены с клинически здоровыми добровольцами, и обнаружено, что у пациентов с ранней стадией болезни Паркинсона, независимо от проводимого лечения характерно уменьшение объема 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, и, возможно, являются биомаркерами именно данного нейродегенеративного процесса на ранних этапах заболевания.

### Ценность для науки и практики поведенной соискателем работы

Комбинация функциональной магнитно-резонансной томографии покоя и воксел-ориентированной морфометрии может быть рекомендовано 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 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.

#### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации, замечания по оформлению диссертации и подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

Диссертация Селивёрстовой Е.В. является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, изложена на 108 страницах, построена по «классическому» типу. Диссертация содержит 19 таблиц и 26 рисунков. Список литературы включает в себя 185 источников (в том числе 37 отечественных). Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. По материалам диссертации опубликовано 17 печатных научных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных в ВАК, в которых полностью отражены основные результаты и выводы исследования, подана патентная заявка на изобретение № 2015115287.

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

#### **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. Результаты работы приносят 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, заинтересованность новыми научными в России.

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.

Авакян Гагик Норайрович,  
Заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук,  
профессор кафедры неврологии,  
нейрохирургии и медицинской  
генетики лечебного факультета  
ГБОУ ВПО Российского  
Национального исследовательского  
медицинского университета им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, сайт: rsmu@  
Тел. (приемная ректора) – (495) 434-1422

Даю согласие на сбор, обработку  
и хранение персональных данных

Подпись, ученую степень, ученое звание профессора, д.м.  
Максина Александра Генриховна, ученый секретарь  
Пирогова Минздрава России, доктор биологических наук

ряю.  
Н.И.

« 12 » 10 20 15 г.