

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.186.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета
от 10 октября 2023 г. № 22

О присуждении Кремневой Елене Игоревне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Возраст-зависимая церебральная микроангиопатия: МРТ-эквиваленты когнитивных расстройств, тяжести течения и механизмов прогрессирования» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 – Неврология, 3.1.25 – Лучевая диагностика принята к защите 30 июня 2023 года, протокол № 5, диссертационным советом 24.1.186.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», расположенного по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 (Приказ Рособнадзора от 07.12.2007г. №2397-1753, Приказ Минобрнауки России от 02.11.2012 г. №714/нк, от 03.06.2021 г. №651/нк).

Соискатель Кремнева Елена Игоревна, 1983 года рождения, в 2007 г. с отличием окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (в настоящее время Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации) по специальности «лечебное дело». Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Ишемический инсульт: функциональная реорганизация сенсомоторных систем у пациентов при имитации локомоции» по специальностям 14.01.11 – нервные болезни, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия защитила в 2012 г. в диссертационном совете Д 001.006.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук (ныне Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»). Работает старшим научным сотрудником в отделе

лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

Диссертация выполнена на базе 3-го неврологического отделения и отдела лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

Научные консультанты:

Добрынина Лариса Анатольевна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», заведующая 3-м неврологическим отделением;

Кротенкова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», заведующая отделом лучевой диагностики.

Официальные оппоненты:

Мартынов Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, профессор; Управление по реализации функций национального медицинского исследовательского центра по неврологии, начальник;

Захаров Владимир Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, профессор;

Пронин Игорь Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе; отделение рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики, заведующий;

дали положительные отзывы о диссертации без принципиальных замечаний.

В ходе рецензирования у официальных оппонентов возникли вопросы, имеющие дискуссионный характер, не влияющие на положительную оценку представленной диссертационной работы, на которые соискатель дала исчерпывающие пояснения.

Ведущая организация Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» в своем положительном заключении, подписанном заведующим кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей, главным научным сотрудником неврологического отделения для взрослых, доктором медицинских наук, профессором Котовым С.В. и руководителем отдела лучевой диагностики, доцентом кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей, доктором медицинских наук Степановой Е.А., указала, что по своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539, от 26.09.2022 г. №1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. №415), содержит решение важной научной проблемы – установление биомаркеров развития и прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с церебральной микроангиопатией, а также уточнение механизмов заболевания по данным комплексного МРТ-исследования, что имеет важное научно-практическое значение для неврологии и лучевой диагностики.

Соискатель имеет 79 опубликованных работ, из них по теме диссертации 43 научные работы общим объемом 36,2 печатных листа, в том числе 16 (15 - К-1) статей в изданиях, включенных в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и 4 статьи в зарубежных журналах 1 и 2-ого квартиля базы Web of Science. В опубликованных работах полностью изложены основные результаты, положения и выводы диссертации. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах. Автору принадлежит определяющая роль в подготовке данных публикаций.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Кремнева, Е.И. Оценка микроструктуры белого вещества головного мозга по данным диффузионной магнитно-резонансной томографии при церебральной

микроангиопатии / Е.И. Кремнева, И.И. Максимов, Л.А. Добрынина, М.В. Кротенкова // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2020. – Т. 14. – №. 1. – С. 33-43.;

2. Добрынина, Л.А. Выживаемость, изменения когнитивных функций и состояния головного мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией (болезнью мелких сосудов): 5-летнее наблюдение / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, Е.И. Кремнева, К.В. Шамтиева, М.М. Цыпуштанова, А.Г. Макарова, В.В. Трубицына, Э.Т. Бициева, А.С. Филатов, А.А. Бырочкина, М.В. Кротенкова // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2022. – Т. 16. - №. 4. – С. 18–28;

3. Dobrynina, L.A. Daily blood pressure profile and blood–brain barrier permeability in patients with cerebral small vessel disease / L.A. Dobrynina, K.V. Shamtieva, E.I. Kremneva // *Scientific Reports.* – 2022. – V. 12. – №. 1. – P. 7723;

4. Kremneva, E.I. Analysis of Distribution and Grouping of MRI Characteristics of Age-Related Cerebral Microangiopathy / E.I. Kremneva, M.R. Zabitova, K.V. Shamtieva et al. // *Human Physiology.* – 2021. – V. 47. – №. 8. – P. 901-910.

На диссертацию и автореферат диссертации поступили 8 положительных отзывов от:

1. Малковой Н.А., доктора медицинских наук, профессора кафедры клинической неврологии и нейрогериатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
2. Савина А.А., доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
3. Беловой Л.А., доктора медицинских наук, профессора Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет»;
4. Спирина Н.Н., доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

5. Тулупова А.А., доктора медицинских наук, члена-корреспондента РАН, главного научного сотрудника, заведующего лабораторией «МРТ Технологии» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук;
6. Левшаковой А.В., доктора медицинских наук, заведующей отделением компьютерной и магнитно-резонансной томографии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала Федерального Государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
7. Долгушина М.Б., доктора медицинских наук, профессора РАН, руководителя отделения рентгенологических и радионуклидных методов диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации;
8. Григорьевой Е.В., доктора медицинских наук, заведующей отделением лучевой диагностики Университетской клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Выбор официальных оппонентов обосновывается большим опытом их научно-исследовательской клинической работы. Выбор ведущей организации обусловлен тем, что она является широко известной своими достижениями в соответствующей отрасли науки, а также имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по проблематике данного диссертационного исследования.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана методология прижизненной неинвазивной оценки состояния головного мозга у пациентов с когнитивными нарушениями при возраст-зависимой

церебральной микроангиопатии на основании МРТ с включением как методики диффузионной МРТ и T1-динамического контрастирования, наиболее чувствительных на начальных стадиях заболевания, так и фазово-контрастной МРТ, наиболее полно отражающей патофизиологических механизмы развернутой стадии заболевания;

предложен оригинальный МРТ-протокол для анализа МРТ-эквивалентов когнитивных расстройств при возраст-зависимой церебральной микроангиопатии и выделения ее подтипов;

доказана роль разных механизмов в формировании ранее установленных форм возраст-зависимой церебральной микроангиопатии, имеющих различия в группировании МРТ-признаков и тяжести когнитивных расстройств: более тяжелый и прогностически менее благоприятный МРТ тип-1 с преобладанием ишемии и менее тяжелый МРТ тип-2 с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, последующим вазогенным отеком и нейровоспалением;

введены МРТ-эквиваленты нарастающих когнитивных расстройств при возраст-зависимой церебральной микроангиопатии на основании оценки микроструктурной целостности поясных извилин, задних отделов мозолистого тела и больших щипцов/задней лучистости.

установлена недостаточная чувствительность общего когнитивного уровня и макроструктурных МРТ-признаков возраст-зависимой церебральной микроангиопатии в оценке прогрессирования заболевания за 5-летний период наблюдения, тогда как показатель аксиальной диффузии в мозолистом теле, увеличение объема ликвора и уменьшение объема белого вещества полушарий большого мозга могут служить количественными маркерами нарастания когнитивных расстройств.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

применительно к проблематике диссертации результативно использован количественный и качественный анализ материала с применением комплекса общепринятых и специальных методов исследования (клинический, нейровизуализационный и статистический методы);

изложены данные комплексного анализа полученных эпидемиологических данных, анализа клинических данных, а также результатов оригинальной методологии прижизненной оценки макро- и микроструктурных, функциональных изменений мозга с использованием инновационных возможностей МРТ-методов различных модальностей;

доказана применимость и чувствительность метода T1-динамического контрастирования с применением нескольких фармакокинетических моделей (Patlak, Tofts) для оценки медленной проницаемости гематоэнцефалического барьера как одного из важнейших механизмов развития и прогрессирования церебральной микроангиопатии;

раскрыты особенности микроструктурных изменений белого вещества головного мозга по данным диффузионной МРТ с установлением моделей с наибольшей чувствительностью к прогрессированию когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии (диффузионно-тензорная, диффузионно-куртозисная МРТ, мультикомпарментная модель на основе сферического усреднения);

изучены возможности и значимость применения МР-морфометрии для количественного анализа серого вещества при когнитивных расстройствах при церебральной микроангиопатии;

проведена модернизация методического подхода к анализу функциональных резервов мозга и его комплаенса при прогрессировании церебральной микроангиопатии с применением метода фазово-контрастной МРТ с расчетом объемных и скоростных показателей кровотока и ликворотока.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны практические (методические) рекомендации по применению оригинального мультимодального МРТ-протокола с различными подходами к анализу структурных и функциональных особенностей головного мозга для оценки механизмов возникновения и прогрессирования когнитивных нарушений на примере церебральной микроангиопатии **и внедрены** в учебный процесс подготовки ординаторов, аспирантов и курсантов на базе ФГБНУ Научный центр неврологии, а также внедрены и используются в клинической практике отдела лучевой диагностики и клинических отделений ФГБНУ Научный центр неврологии (г. Москва).

определены ведущие механизмы поражения головного мозга при возраст-зависимой ЦМА по данным МРТ - нарушение церебрального кровотока и ликвородинамики и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера – и **установлена** их роль в формировании клинических подтипов церебральной микроангиопатии;

описаны основные подтипы возраст-зависимой церебральной микроангиопатии с разной тяжестью течения;

создан алгоритм расчета интегративного показателя предикторов когнитивных расстройств по данным модели диффузионно-тензорной МРТ в качестве инструмента оценки когнитивных расстройств и эффективности проводимого лечения;

представлены МРТ-эквиваленты развития и прогрессирования когнитивных расстройств при возраст-зависимой церебральной микроангиопатии на основе комплексной оценки различных модальностей МРТ головного мозга.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

результаты получены на большом объеме выборки, а также за время длительного наблюдения группы пациентов с церебральной микроангиопатией с использованием методов и алгоритмов, широко известных и давно применяемых в отечественной медицине, современных методик статистической обработки данных;

теория построена на известных, проверяемых данных. Полученные автором данные согласуются с опубликованными ранее данными по теме диссертации, а также с данными экспериментальных и патоморфологических исследований;

идея базируется на многолетнем мультимодальном клиничко-лабораторно-нейровизуализационном опыте изучения возраст-зависимой церебральной ангиопатии, анализе и обобщении клинических и нейровизуализационных данных и согласуется с опубликованными ранее данными по теме диссертации;

использовано сравнение литературных данных о ранее проведенных исследованиях с авторскими данными, полученными по рассматриваемой тематике;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

использовано современное оборудование для получения и анализа нейровизуализационных данных с высокой разрешающей способностью обрабатываемых изображений; также применены современные методики сбора материала для исследования и обработки информации.

Личный вклад соискателя состоит в проведении исследования по всем разделам диссертации. Автором лично определены объем и методы исследований, выполнены планирование и организация клиничко-неврологического, нейровизуализационного исследований, собран, систематизирован и проанализирован материал диссертации, разработаны методики обработки МРТ-данных, проведены анализ, обобщение, обсуждение результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Полученные данные проанализированы лично автором с помощью современных статистических методов.

Диссертационный совет считает, что на основании вышеизложенного диссертационная работа Кремневой Елены Игоревны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной проблемы по установлению прижизненных неинвазивных предикторов развития когнитивных расстройств вследствие возраст-зависимой церебральной микроангиопатии на основании оригинальных МРТ-протокола и методологии анализа нейровизуализационных данных, имеющей важное значение для неврологии и лучевой диагностики, полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановления от 18.03.2023 № 415), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты.

На заседании 10 октября 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Кремневой Елене Игоревне ученую степень доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24. – Неврология и 3.1.25. – Лучевая диагностика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 13 докторов наук по специальности 3.1.24. – Неврология, 4 докторов наук по специальности 3.1.25. – Лучевая диагностика участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав диссертационного совета, проголосовали: за – 18, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета 24.1.186.01
академик РАН

М.А. Пирадов

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.186.01
кандидат медицинских наук

П.И. Кузнецова

« 11 » октября 2023 г.