

### **Отзыв официального оппонента**

**Спирин Николай Николаевич**, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу

**Матросовой Марии Сергеевны**

«Клинико-МР-томографические биомаркеры в диагностике прогрессирования рассеянного склероза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям:

3.1.24. – Неврология, 3.1.25. – Лучевая диагностика

### **Актуальность темы выполненной работы**

Взаимосвязь нейровоспаления и нейродегенерации в рамках патогенеза рассеянного склероза (РС) представляет собой один из ключевых аспектов современных научных исследований, посвященных данному заболеванию. В настоящее время подтверждено, что нейродегенеративный процесс преобладает в контексте прогрессирующих типов течения РС (ПРС), сопровождаясь устойчивым нарастанием неврологического дефицита. Однако отсутствие четких критериев для ранней диагностики вторично-прогрессирующего РС (ВПРС) замедляет ее процесс и, следовательно, способствует возможному развитию стойкого и необратимого неврологического дефицита пациентов к моменту подтверждения прогрессирования.

Это обстоятельство подчеркивает необходимость активного поиска ранних маркеров нейродегенерации при РС. Оценка нейродегенеративных процессов с использованием методов магнитно-резонансной томографии (МРТ) в настоящее время базируется на выявлении атрофических изменений, которые могут быть оценены косвенно в виде расширения ликворосодержащих пространств или непосредственно с использованием МР-морфометрии. Однако атрофия головного мозга плохо измеряется на ранних стадиях, что ограничивает её использование в качестве раннего маркера. В данном контексте, аномальное отложение железа в определенных участках головного мозга представляется перспективным биомаркером более ранних стадий развития нейродегенерации, позволяя оценить активность микроглиальных клеток.

Таким образом, исследование совокупности современных режимов и методик МРТ, с учетом клинической картины пациентов с РС, становится актуальным направлением, позволяя выявить потенциальные биомаркеры

прогрессирования и более тяжелого течения заболевания, имеющие большое значение для своевременной диагностики ПРС и назначения более эффективной терапии.

### **Достоверность и новизна результатов работы**

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки пациентов, высоким уровнем методологии исследования, использованием адекватных методов статистического анализа данных. Выводы и положения, выносимые на защиту, логически вытекают из полученных результатов, полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Материалы диссертационной работы были представлены на ведущих всероссийских конференциях, по теме диссертации опубликовано достаточное количество печатных работ в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России [К1].

В исследовании впервые разработан объединенный клинический показатель (ОКП) при РС, предоставляющий уникальную возможность оценки неблагоприятного течения заболевания и его потенциального перехода в прогрессирующую форму.

Впервые продемонстрирована корреляция атрофических изменений в подушке таламуса с изменениями содержания железа в ее структуре, выявленными с помощью новой методики – количественного картирования восприимчивости (QSM). При этом, снижение магнитной восприимчивости (распределения железа) в подушке таламуса, выявленное с помощью QSM, было определено в качестве нового нейровизуализационного биомаркера, ассоциированного с неблагоприятным течением РС.

Впервые с помощью QSM были определены 6 паттернов распределения железа в очагах демиелинизации, в сопоставлении со степенью повреждения в их структуре, что, несмотря на принятое в практике разделение очагов на активные и хронические, отражает наличие различных типов хронических очагов демиелинизации и, вероятно, указывает на разные пути эволюции очагового процесса при РС.

### **Ценность диссертационной работы для науки и практики**

Практическое значение работы состоит, прежде всего, в разработке объединенного клинического показателя (ОПК) – нового инструмента для клинической оценки типа течения РС, позволяющего предположить развитие прогрессирования заболевания и, соответственно, определить дальнейшую стратегию лечения пациента. Кроме того, получаемые с помощью QSM значения магнитной восприимчивости способны отражать скрытую активность и прогрессирование РС, что дает возможность использования методики QSM в мониторинге заболевания и оценке эффективности терапии.

Теоретическое значение работы состоит в проведении комплексной оценки клинических характеристик и МРТ-паттернов в белом и сером веществе головного мозга у пациентов с РС, направленной на выявление скрытой воспалительной активности и нейродегенеративного процесса при данном заболевании. Полученные результаты позволяют предположить потенциальные биомаркеры прогрессирования заболевания, раскрывая аспекты патогенеза нейродегенерации при РС. Эти аспекты включают атрофические изменения вещества мозга, перераспределение железа как в глубоком сером веществе, так и в очагах демиелинизации, а также диффузное повреждение (в том числе, демиелинизацию) во внешне неизменном белом веществе головного мозга. Результаты работы могут использоваться как при проведении дальнейших научных исследований, так и в обучающем процессе для ординаторов неврологов и рентгенологов.

#### **Оценка содержания диссертации, её завершенность**

Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста, содержит 16 таблиц, 35 рисунков и 12 приложений. Работа оформлена в традиционном стиле, состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержащего 189 зарубежных и 16 отечественных источников, а также 6 публикации автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

Во введении автор обосновал актуальность проблемы, определил цель и задачи исследования, показал научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, кратко описал методологию исследования, отметил свой личный вклад.

В первой главе «Обзор литературы» подробно описаны все основные аспекты изучаемой проблемы. Представленный обзор литературы имеет достаточный объем и глубину, подчеркивая высокую осведомленность автора в изучаемых вопросах.

Во второй главе «Материалы, методология и методы исследования» приводится описание дизайна исследования, критериев включения и исключения, дается подробная характеристика исследуемых групп. Описываются клинические и инструментальные методы исследования, в том числе, проводимые клинические тесты, МРТ-протокол и постобработка полученных изображений. В конце главы приводится описание методов статистического анализа полученных данных. Используемые в работе методы полностью соответствуют цели и задачам исследования.

В третьей главе приводятся собственные результаты исследования. Материал дополнен информативными иллюстрациями и таблицами. В соответствующих подразделах приводится общая и клиническая характеристика исследуемых групп пациентов, выявленные с помощью новых методик МРТ изменения в сером и белом веществе головного мозга, а также их связь с клиническими данными.

В четвертой главе представлен подробный анализ полученных результатов и их обсуждение, проводится сопоставление с литературными данными.

Выводы и практические рекомендации логичны и вытекают из результатов исследования.

#### **Сведения о полноте опубликованных научных результатов**

По теме диссертации опубликовано 5 статей в научных рецензированных изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получено 2 патента на изобретения. Работа прошла апробацию на ведущих всероссийских конгрессах.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации Матросовой Марии Сергеевны соответствует основным положениям диссертации и отражает актуальность темы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, материалы и методы исследования, основные результаты, выводы и практические рекомендации.

## **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний, снижающих качество исследования и влияющих на практические результаты диссертации, нет. При знакомстве с диссертацией возникли следующие вопросы:

Были ли достоверными различия в частоте «гипоинтенсивного» паттерна в подушке таламуса между исследованными группами пациентов?

В работе указано, что дегенеративный процесс при РС сопровождается повышением магнитной восприимчивости в подкорковых структурах головного мозга (преимущественно в скорлупе), повышение балла ОКП тоже коррелирует с повышением магнитной восприимчивости именно в скорлупе. 2-ое положение, выносимое на защиту, также говорит о повышении магнитной восприимчивости на карте QSM в скорлупе, что является более характерным для пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом (ПРС). В то же время в качестве нейровизуализационного маркера, ассоциированного с неблагоприятным течением РС в научной новизне выделен именно гипоинтенсивный паттерн магнитной восприимчивости в подушке таламуса. Поясните, с чем связан выбор именно этого биомаркера?

Насколько тесно коррелировали при ВПРС предложенный Вами показатель ОКП и MSProDiscuss?

Заданные вопросы отражают интерес к проведенному исследованию и не снижают его ценности.

## **Заключение**


Таким образом, диссертационная работа Матросовой Марии Сергеевны на тему «Клинико-МР-томографические биомаркеры в диагностике прогрессирования рассеянного склероза», выполненная под руководством д.м.н. Бельской Галины Николаевны и д.м.н. Кротенковой Марины Викторовны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24. – Неврология и 3.1.25. – Лучевая диагностика, является законченным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной задачи по выявлению возможных клинических и нейровизуализационных маркеров прогрессирования рассеянного склероза, что

имеет важное теоретическое и практическое значение для неврологии и лучевой диагностики.


По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости и достоверности результатов диссертационная работа Матросовой Марии Сергеевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Матросова Мария Сергеевна, заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 3.1.24. – Неврология, 3.1.25. – Лучевая диагностика.

#### **ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:**

Заведующий кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией  
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор

  
Спирин Николай Николаевич

Даю согласие на сбор, обработку  
и хранение персональных данных

  
Спирин Николай Николаевич

Подпись заведующего кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессора Спирина Н.Н.

«ЗАВЕРЯЮ» *Специальность по кардиологии*



«19» февраля 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет"  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, Телефон: + 7 (485) 230-56-41, e-mail: rector@ysmu.ru  
Сайт: <https://ysmu.ru>