

## **Отзыв официального оппонента**

доктора медицинских наук, профессора РАН Долгушина Михаила Борисовича на диссертационную работу Забитовой Марьям Руслановны «Повреждение сосудистой стенки и проницаемость гематоэнцефалического барьера у больных с церебральной микроангиопатией: клинико-нейровизуализационное исследование», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

### **Актуальность темы выполненной работы**

Церебральная микроангиопатия (ЦМА) играет определяющую роль в развитии острых церебральных сосудистых событий – лакунарного подтипа ишемического инсульта, кровоизлияния в головной мозг и является основной причиной когнитивного снижения и утраты функциональной независимости среди пожилых лиц, представляя актуальную проблему для общественного здравоохранения. Нейровизуализация имеет ведущее значение в диагностике ЦМА, а поражения паренхимы мозга, вызванные патологией мелких сосудов и визуализируемые в виде тех или иных МРТ-признаков приняты в качестве ее маркеров. К последним относятся гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), лакуны, микрокровоизлияния, расширенные периваскулярные пространства и атрофия. Патогенез заболевания окончательно не раскрыт, что ограничивает разработку таргетной терапии и торможение прогрессирования заболевания.

Важным патофизиологическим механизмом заболевания признается повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и эндотелиальная дисфункция. В свете появления усовершенствованных методов МРТ-исследований, таких как МРТ T1-динамическое контрастирование (МРТ T1-ДК), диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ), открываются новые перспективы для изучения механизмов развития и прогрессирования заболевания. МРТ T1-ДК более широкое использование получило в оценке

проницаемости при различных новообразованиях, в том числе головного мозга, однако, в последнее время благодаря использованию фармакокинетической модели Патлака, была адаптирована для исследования медленной проницаемости ГЭБ. На сегодняшний день исследования, проведенные на хорошо отобранных когортах больных с ЦМА с использованием мультимодальных МРТ-исследований и лабораторных маркеров повреждения сосудистой стенки крайне малочисленны. Несомненный интерес представляет дальнейшее изучение роли дисфункции ГЭБ в патогенезе ЦМА. Требуют дальнейшего изучения лабораторные маркеры повреждения сосудистой стенки, определяющие инициирование и прогрессирование заболевания, развитие клинических проявлений. Исходя из сказанного, тема исследования Забитовой Марьям Руслановны представляется актуальной.

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

Впервые методом кластерного анализа выделены МРТ-типы ЦМА на стадии Fazekas 3 и предположены различия в механизмах их развития. Продемонстрировано, что 1 тип характеризуется распространенной ГИБВ, лакунами, микрокровоизлияниями (Мкр) и связью формирования ГИБВ с повышением креатинина, мочевины, снижением сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A), 2 тип – преобладанием перивентрикулярной височнотемной или юкстакортикально-глубокой ГИБВ, лакун в белом веществе, а также связью ГИБВ с повышением фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и бóльшей проницаемостью ГЭБ при МРТ T1-ДК. Впервые в России проведено исследование МРТ T1-ДК с использованием фармакокинетической модели Патлака для оценки медленной проницаемости ГЭБ при ЦМА. Установлено увеличение проницаемости в НИБВ и сером веществе при ЦМА. Показана роль увеличения проницаемости ГЭБ в формировании ранней ГИБВ и ГИБВ МРТ-типа 2 стадии Fazekas 3 ЦМА. Впервые проведенный анализ связи основных МРТ-признаков и микроструктурного поражения мозга с показателями крови, отражающими повреждение сосудов, позволил выделить биомаркеры

прогрессирующего повреждения стенки сосудов и мозга при ЦМА – TNF- $\alpha$ , VEGF-A, растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия-1 (sVCAM-1), тканевой активатор плазминогена (t-PA), фибриноген. Установленные связи t-PA и фибриногена с МРТ-признаками ЦМА с разными механизмами развития, повреждением микроструктуры мозолистого тела и поясной извилины, а t-PA и с тяжестью КР, указывают на участие данных факторов не только в коагуляции/фибринолизе, но и в повышении проницаемости ГЭБ и нейротоксичности при ЦМА.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается адекватным объемом исследования, использованием в работе адекватных постановленным целям современных методов исследования. Использованные методы статистического анализа материала адекватны поставленным задачам исследования. Достоверность положений и выводов доказана результатами исследования. Выводы целиком основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации.

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

Практическое значение работы состоит в том, что установлены биомаркеры повреждения сосудистой стенки и мозга при ЦМА, которые потенциально могут использоваться при уточнении риска и механизмов прогрессирования ЦМА и связанных с ней когнитивных расстройств, разработке индивидуальных профилактических мероприятий проведена прямая корреляция с данными МРТ в различных последовательностях. Показано, что пациенты с АГ и повышением креатинина и мочевины представляют наибольшую угрозу для развития тяжелого поражения головного мозга, обусловленного ЦМА, и требуют тщательного наблюдения.

Теоретическое значение работы состоит в том, что результаты работы позволяют уточнить патогенетические механизмы ЦМА. Показана значимость повышенной проницаемости ГЭБ, независимая от АГ, в формировании ранней

ГИБВ и особенностей ГИБВ на стадии Fazekas 3, что указывает на необходимость уточнения дополнительных факторов риска повышения проницаемости, приводящих к развитию ГИБВ.

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

Диссертация изложена на 134 листах машинописного текста, построена по традиционному плану. Полученные автором результаты изложены грамотно, последовательно. Работа содержит 22 таблицы и иллюстрирована 15 рисунками. Литературный обзор содержит 27 отечественных и 257 зарубежных источника литературы, а также 10 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

Во введении четко сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В литературном обзоре содержатся основные современные представления о факторах риска, диагностике, патогенезе ЦМА. Приводится подробный анализ работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных теме исследования. Автор отмечает основные достижения в изучении проблемы ЦМА и на основании анализа опубликованных данных выявляет вопросы, требующие решения.

Во второй главе представлены общая характеристика пациентов, подробно описаны материалы и методология исследования. Автором описана методика оценки сосудистых факторов риска, особое внимание уделено оценке особенностей течения АГ, неврологическому осмотру. Подробно освещена методика оценки нарушений ходьбы у больных с ЦМА. Автором описаны основные принципы сложной современной пред- и постобработки МРТ-данных. Описана методика лабораторных исследований.

В третьей главе описаны результаты проведенного исследования. Проанализированы клинические проявления у больных с ЦМА и в группе контроля. Приведены результаты качественного и количественного анализа МРТ-признаков ЦМА по критериям STRIVE (2013), сопоставления данных ДТ-

МРТ, МРТ T1-ДК между основной группой и группой контроля. На основании визуального анализа МРТ-признаков ЦМА проведен иерархический кластерный анализ, позволивший выделить 2 МРТ-типа ЦМА. При сопоставительном анализе показателей крови с особенностями АГ выделены факторы, связанные с тяжестью течения АГ у больных с ЦМА. Сопоставление показателей крови с МРТ-признаками ЦМА позволило выделить маркеры, ассоциированные с более тяжелым диффузно-очаговым поражением мозга. Проанализированы результаты корреляционного анализа показателей крови с данными ДТ-МРТ. Представлены результаты оценки проницаемости ГЭБ у больных ЦМА на разных стадиях. Показано значение высокой проницаемости ГЭБ у больных на стадии Fazekas 1, а также при втором типе ЦМА на стадии Fazekas 3.

Результаты работы подробно описаны и хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками.

В четвертой главе собственные данные анализируются в свете имеющейся информации по проблеме исследования.

Таким образом, автором проведен большой объем исследований.

В целом, методическая часть работы соответствует специализации.

Работа написана хорошим научным языком, охватывает все аспекты изучаемой проблемы, свидетельствует о глубоком профессиональном знании автором анализируемой проблемы и полном овладении методологией научного исследования. Полученные автором результаты и теоретические положения можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи. Предлагаемые выводы полностью вытекают из данных исследования, соответствуют цели и задачам.

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

Результаты диссертации отражены в 10 печатных работах, в том числе 4-х статьях в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для размещения научных публикаций. Получен патент на изобретение

Регистрационный № 2018110868. Работа прошла апробацию на конференциях международного и всероссийского уровня.

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

Автореферат диссертации М.Р. Забитовой соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе М.Р. Забитовой нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Забитовой Марьям Руслановны на тему «Повреждение сосудистой стенки и проницаемость гематоэнцефалического барьера у больных с церебральной микроангиопатией: клинико-нейровизуализационное исследование» является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – установление связи факторов, отражающих различные механизмы повреждения сосудистой стенки, проницаемости гематоэнцефалического барьера с клиническими проявлениями, характером поражения головного мозга у больных с ЦМА. Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое и теоретическое значение для клинической неврологии, нейрорадиологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости и достоверности полученных результатов работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., № 748 от

02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 14.01.11 – Нервные болезни, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

**Официальный оппонент:**

заведующий отделением  
позитронной эмиссионной томографии  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России,  
д.м.н.

М.Б. Долгушин

Подпись официального оппонента доктора  
Михаила Борисовича заверяю:

Медицинских наук Долгушина

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России,  
к.м.н.



И.Ю. Кубасова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России  
Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д.23  
телефон: +7 (499) 324-08-78, e-mail: [cancl@ronc.ru](mailto:cancl@ronc.ru)

*21.08.2019г.*