

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Директор ФГБНУ НЦН,**

**академик РАН**

**МА. ПИРАДОВ**

**2018 г.**



## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»**

Диссертация «Факторы повреждения сосудистой стенки и проницаемость гематоэнцефалического барьера у больных с церебральной микроангиопатией» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии», в 3-м неврологическом отделении и отделении лучевой диагностики.

В период подготовки диссертации соискатель Забитова Марьям Руслановна работала в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» в должности лаборанта-исследователя и врача-невролога 3-го неврологического отделения.

В 2013 году окончила лечебно-профилактический факультет Дагестанской медицинской академии по специальности «Лечебное дело». С 2013 по 2015 год обучалась в ординатуре по специальности «Неврология» в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии». С 2015 по 2018 год обучалась в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2018 году в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

### **Научные руководители:**

**Добрынина Лариса Анатольевна**, доктор медицинских наук, заведующая 3-им неврологическим отделением Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»;

**Кротенкова Марина Викторовна**, доктор медицинских наук, заведующая отделением лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

### **По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

**Актуальность темы** обусловлена тем, что церебральная микроангиопатия (ЦМА) является причиной  $\frac{1}{4}$  всех случаев инсультов, вносит значимый вклад в нарушение ходьбы и функций тазовых органов у пожилых, основной причиной сосудистых когнитивных расстройств и смешанных форм с болезнью Альцгеймера. Ее диагностирование проводится по МРТ признакам поражения головного мозга, ассоциированных с поражением мелких сосудов. Однако, к настоящему времени механизмы развития и прогрессирования заболевания окончательно не определены. Установлено, что артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска ЦМА, но в значительной части случаев спорадическая ЦМА не связана с АГ или не соответствует ее тяжести, в связи с чем все настойчивее в качестве альтернативного механизма инициирования и прогрессирования ЦМА обсуждается эндотелиальное повреждение, а в качестве ее ведущей причины – хроническое стерильное воспаление с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Незнученность факторов и механизмов нетромботического повреждения стенки мелких сосудов и высокая социальная актуальность ЦМА явилась обоснованием для проведения данного исследования.

**Связь темы с планом научных исследований центра:** диссертационная работа Забитовой М.Р. выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ НЦН в рамках тем научно-исследовательских работ №115013010107.

**Личное участие автора в получении результатов:** Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, в постановке цели и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно отобраны больные, проведен сбор анамнеза,



подробный клинико-неврологический осмотр, оценка сосудистых факторов риска, сбор и обработка биоматериала (образцы крови) и лабораторное исследование, постобработка данных ДТ-МРТ и МРТ T1-ДК. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, проведены аналитическая и статистическая обработка, а также обобщение полученных данных.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований.**

Степень достоверности результатов обусловлена достаточностью когорты обследованных пациентов, применением современных методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов.

### **Научная новизна полученных результатов.**

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 в ГИБВ в формировании ранней ГИБВ и ГИБВ 2 типа ЦМА стадии Fazekas 3. Впервые методом кластерного анализа выделены МРТ типы ЦМА на стадии Fazekas 3 и установлены различия в патофизиологических механизмах их развития. 1 тип характеризуется распространенной ГИБВ, лакунами, микрокровоизлияниями (Мкр) и связью формирования ГИБВ с повышением креатинина, мочевины и снижением сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A). 2 тип характеризуется доминированием ГИБВ в задних отделах мозга и/или юкстакортикально – глубокой ГИБВ, лакунами в белом веществе, а также связью ГИБВ с повышением фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и бóльшей проницаемости ГЭБ при T1-ДК. Впервые проведенный анализ связи основных МРТ признаков и микроструктурного поражения мозга с показателями крови, ассоциированными с повреждением сосудов, позволил выделить биомаркеры прогрессирующего повреждения стенки сосудов и мозга при ЦМА – TNF- $\alpha$ , VEGF-A, молекула адгезии сосудистого эндотелия – 1 (sVCAM-1), тканевой активатор пламиногена (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 их участие не только в коагуляции/фибринолизе, но и повышении проницаемости ГЭБ и нейротоксичности при ЦМА.

**Практическая значимость:** Установлены биомаркеры повреждения сосудистой стенки и мозга при ЦМА, которые потенциально могут использоваться при уточнении риска и механизмов прогрессирования ЦМА и связанных с ней КР, разработке индивидуальных профилактических мероприятий. 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.

**Ценность научных работ соискателя:** проведенное исследование по уточнению связи показателей крови, ассоциированных с разными механизмами повреждения сосудистой стенки, с МРТ-признаками ЦМА, микроструктурным поражением головного мозга и КР, позволило определить биомаркеры прогрессирующего повреждения стенки сосудов и мозга при ЦМА - TNF- $\alpha$ , VEGF-A, sVCAM-1, t-PA, фибриноген. В исследовании с помощью кластерного анализа на основе сочетания МРТ признаков установлена возможность выделения двух МРТ типов ЦМА на стадии Fazekas 3. Наличие связи 1 типа с повышением креатинина, мочевины и снижением VEGF-A, а типа 2 - с повышением TNF- $\alpha$  и бóльшей проницаемостью ГЭБ при T1-ДК позволяет предполагать различия патофизиологических механизмов их развития. Установленные в исследовании роль повышенной проницаемости ГЭБ в развитии ранней ГИБВ и биомаркеры повреждения сосудов могут стать основой дальнейшего изучения факторов риска развития и прогрессирования ЦМА.

**Сведения о полноте опубликованных научных результатов:** по теме диссертации опубликовано 10 статей, из них 4 работы – журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России, зарегистрирован 1 патент на изобретение (дата поступления 27.03.2018, входящий № 016840, регистрационный № 2018110868), подана 1 заявка на изобретение (№2018136616 от 17.10.2018 года).

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:



1. Забитова М.Р. Тканевой активатор плазминогена и МРТ признаки церебральной микроангиопатии / Забитова М.Р., Шабалина А.А., Добрынина Л.А., Костырева М.В., Ахметзянов Б.М., Гаджиева З.Ш., Кремнева Е.И., Гнедовская Е.В., Кротенкова М.В. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. - 2018. - Т.12, №4. — С.30–36.

2. Добрынина Л.А. Артериальная гипертензия и церебральная микроангиопатия: генетические и эпигенетические аспекты взаимосвязи. / Добрынина Л.А., Забитова М.Р., Калашникова Л.А., Гнедовская Е.В., Пирадов М.А.// *Acta Naturae*. — 2018. — Т. 10, №2. — С. 4-16.

3. Мороз А.А. Наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия со сфероидами ассоциированная с двумя мутациями гена *csfr1*: описание семейного случая / Мороз А.А., Забитова М.Р., Гаджиева З.Ш., Кремнева Е.И., Абрамычева Н.Ю., Добрынина Л.А., Иллариошкин С.Н. // *Нервные болезни*. — 2018. — Т. 8, № 2. — С. 52–56.

4. Добрынина Л.А. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией / Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Калашникова Л.А., Ахметзянов Б.М., Кремнева Е.И., Кротенкова М.В., Лагода Д.Ю., Забитова М.Р., Поддубская А.А., Бердалин А.Б. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2018. —Т.12, №4. —С. 5–15.

**Соответствие содержания диссертации специальностям, по которым она рекомендована к защите:** материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия избранным специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Высказанные в процессе обсуждения замечания и пожелания будут учтены при подготовке окончательного варианта диссертации. В соответствии с высказанными в процессе апробации рекомендациями принято решение об изменении названия диссертационной работы на **«Повреждение сосудистой стенки и проницаемость гематоэнцефалического барьера у больных с церебральной микроангиопатией: клиничко-нейровизуализационное исследование»**.

Диссертационная работа Забитовой Марьям Руслановны **«Повреждение сосудистой стенки и проницаемость гематоэнцефалического барьера у больных с церебральной микроангиопатией: клиничко-нейровизуализационное**

**исследование»** рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.


Заключение принято на расширенном заседании научных сотрудников 1, 2, 3, 5 неврологических отделений, нейрохирургического отделения, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии и уродинамики, отделения лучевой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» 21 ноября 2018 года.

На заседании присутствовало 45 человек. Результаты голосования: «за» – 45 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет, протокол № 12 от 21 ноября 2018 года.

Председатель заседания:

заведующая 6-м неврологическим отделением

ФГБНУ НЦН, доцент, доктор медицинских наук

 М.Н. Захарова

Подпись доктора медицинских наук, доцента М.Н. Захаровой ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН

кандидат медицинских наук



 А.Н. Евдокименко