

«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- α) 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- α , 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- α , 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- α и бóльшей проницаемостью ГЭБ при Т1-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