

## ОТЗЫВ

*д.м.н., профессора Нуднова Н.В. на автореферат диссертационной работы  
Забитовой Марьям Руслановны на тему: «Повреждение сосудистой стенки  
и проницаемость гематоэнцефалического барьера у больных с церебральной  
микроангиопатией: клиничко-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 диссертационной работы Забитовой Марьям Руслановны определяется высокой распространенностью церебральной микроангиопатии (ЦМА) среди лиц пожилого возраста и ее тяжелыми медико-социальными последствиями, заключающимися в развитии когнитивных расстройств, достигающих степени деменции, нарушений походки и дисфункции тазовых органов. Неослабевающее внимание исследователей привлекает изучение механизмов поражения сосудистой стенки и развития диффузно-очагового поражения головного мозга. Вместе с тем, к настоящему времени среди исследователей не сформировалось единого представления об этиопатогенезе заболевания. Помимо традиционных факторов риска большое значение уделяется эндотелиальным нарушениями и дисфункции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с повышением его проницаемости. Современные подходы к диагностике ЦМА, изучению патофизиологии поражения сосудов и мозга основаны на новейших методах нейровизуализации и лабораторных исследованиях, направленных на поиск биомаркеров в крови больных и комбинации различных методов исследования. Вышеуказанное подтверждает актуальность выполненной диссертационной работы Забитовой М.Р., в которой использован продуманный дизайн исследования, группа больных с ЦМА отобрана согласно современным нейровизуализационным критериям, применены адекватные методы лабораторно-инструментального



исследования, проведены клинико-инструментальные и клинико- лабораторные сопоставления.

*Цель исследования* четко поставлена, для ее достижения сформулированы адекватные задачи.

*Научная новизна* работы не вызывает сомнений. Впервые выделены МРТ-типы ангиоэнцефалопатии на стадии Fazekas 3 и предположены различия в механизмах их развития. Показано, что для 1 типа характерна распространенная гиперинтенсивность белого вещества, лакуны, микрокровоизлияния и связь формирования гипреинтенсивности белого вещества с повышением креатинина, мочевины, снижением сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A), для 2 типа – преобладание перивентрикулярной височно-теменной или юкстакортикально-глубокой гипреинтенсивности белого вещества, лакун в белом веществе, а также связь гипреинтенсивности белого вещества с иммунным воспалением – повышением фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и повышением проницаемости ГЭБ при МРТ T1-динамическом контрастировании. Впервые в России проведено МРТ T1-динамическое контрастирование с использованием фармакокинетической модели Патлака для оценки медленной проницаемости ГЭБ при ЦМА. Установлено увеличение проницаемости при ЦМА не только в областях гиперинтенсивности белого вещества, но и в неизменном белом и сером веществе головного мозга. Показана, что для формирования гиперинтенсивности белого вещества на ранних стадиях (Fazekas 1) играет значение увеличение проницаемости ГЭБ. Влияние высокой проницаемости также установлено для формирования ГИБВ при МРТ-типе 2 ЦМА на стадии Fazekas 3. Проведен анализ связи основных МРТ-признаков и микроструктурного поражения мозга с показателями крови, что позволило 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.



Поставленные в работе задачи успешно решены. Выявленные биомаркеры прогрессирующего повреждения сосудистой стенки и мозга при ЦМА, потенциально могут использоваться при уточнении риска и механизмов прогрессирования ЦМА и связанных с ней когнитивных расстройств, в дальнейшем применяться при разработке индивидуальных профилактических мероприятий. 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. Выделена группа больных, угрожаемая по развитию тяжелого диффузно-очагового поражения мозга вследствие ЦМА.

Статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов. Выводы работы обоснованы, логично вытекают из результатов работы и отражают основное ее содержание. Автореферат раскрывает основные положения диссертации, написан хорошим литературным языком. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Получен 1 патент и 1 заявка на изобретение. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Считаю, что диссертация Забитовой Марьям Руслановны на тему «Повреждение сосудистой стенки и проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) у больных с церебральной микроангиопатией: клинико-нейровизуализационное исследование», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – уточнение связи факторов, отражающих различные механизмы повреждения сосудистой стенки и проницаемости гематоэнцефалического барьера, с клиническими проявлениями и характером поражения головного мозга у больных с ЦМА. Результаты работы имеют важное практическое и теоретическое значение для неврологии и радиологии.

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.

Заместитель директора по научной работе  
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России  
д.м.н., профессор

Н.В. Нуднов

Даю согласие на сбор, обработку и хранение  
персональных данных

Н.В. Нуднов

Подпись, ученую степень, ученое звание

веряю.

Ученый секретарь ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России  
Д.м.н., профессор



З.С. Цаллагова

«21» января 2019 г.

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

Телефон: +7 (495) 334-29-60; e-mail: [nudnov@rncrr.ru](mailto:nudnov@rncrr.ru); сайт: [www.rncrr.ru](http://www.rncrr.ru)