

УТВЕРЖДАЮ
 Заместитель директора по науке
 и международным связям
 ГБУЗ МО МОНИКИ
 им. М.Ф. Владимирского
 _____, профессор
 _____, доктор медицинских наук
 Печников А.В.
 _____ 2019 г.



ОТЗЫВ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертационной работы Забитовой Марьям Руслановны на тему «Повреждение сосудистой стенки и проницаемость гематоэнцефалического барьера у больных с церебральной микроангиопатией: клиничко-нейровизуализационное исследование», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Церебральная микроангиопатия (ЦМА) является распространенным возраст-зависимым заболеванием, приводящим к медленному, прогрессирующему поражению головного мозга, развитию когнитивных нарушений и инвалидизации. Поражение мелких сосудов является причиной лакунарного подтипа ишемического инсульта и увеличивает риск повторного инсульта, ухудшает прогноз смертности после инсульта. В настоящее время получены доказательства, свидетельствующие о том, что эндотелиальная дисфункция и повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) имеют определяющее значение в патогенезе заболевания. Нарушение целостности ГЭБ способствует прогрессированию заболевания вследствие проникновения нейротоксичных веществ в головной мозг, активации иммуноопосредованного воспалительного ответа вокруг сосудистой стенки.

Наибольший интерес в изучении ЦМА представляют методы нейровизуализации, позволяющие количественно оценивать проницаемость ГЭБ. Из современных методов нейровизуализации добиться этой цели позволяет диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ), основанная на оценке диффузии молекул воды и МРТ T1-динамическое контрастирование (МРТ T1-ДК) с использованием гадолиний-содержащего контрастного вещества и определением показателей проницаемости ГЭБ. Количественный анализ проницаемости ГЭБ стал возможен благодаря внедрению расчета показателей проницаемости при МРТ T1-ДК по

по фармакокинетическим моделям. Несмотря на широкое внедрение МРТ-методов в изучение ЦМА, работы с использованием метода МРТ T1-ДК являются немногочисленными, а исследования с комбинированным использованием ДТ-МРТ и МРТ T1-ДК – единичны. Также остаются малоизученными факторы повреждения сосудистой стенки, отсутствуют биомаркеры прогрессирующего течения заболевания. Таким образом, изучение факторов, связанных с различными механизмами повреждения сосуда, и оценка состояния проницаемости ГЭБ у больных с ЦМА являются важными для уточнения патогенеза заболевания, улучшения лечебно-профилактических мероприятий и снижения социального бремени заболевания. Все вышеуказанное свидетельствует о высокой актуальности работы, как в практическом, так и в теоретическом плане.

ОБЪЕМ И СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, включает 22 таблицы и 15 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных больных и методов исследования, глав, отражающих собственные результаты, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, насчитывающего 27 отечественных, 257 зарубежных источников, а также 10 собственных научных работ, подготовленных по теме диссертации.

СВЯЗЬ ТЕМЫ С ПЛАНАМИ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ОТРАСЛЕЙ НАУКИ И НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА.

Диссертационная работа М.Р. Забитовой выполнена в соответствии с планом научных исследований 3-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии» в рамках темы научно-исследовательской работы №115013010107.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Уточнить связь факторов, отражающих различные механизмы повреждения сосудистой стенки и проницаемости гематоэнцефалического барьера, с клиническими проявлениями и характером поражения головного мозга у больных с ЦМА.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ.

В диссертационной работе впервые методом кластерного анализа выделены МРТ-типы ЦМА на стадии Fazekas 3 и предположены различия в механизмах их развития. 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 височно-теменной или юкстакортикально-глубокой ГИБВ, лакун в белом веществе, а также связью ГИБВ с повышением фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и бóльшей проницаемостью ГЭБ при МРТ T1-ДК. В работе 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- α , VEGF-A, растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия-1 (sVCAM-1), тканевой активатор пламиногена (t-PA), фибриноген. В ходе исследования 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, позволило обозначить участие данных факторов не только в коагуляции/фибринолизе, но и в повышении проницаемости ГЭБ и нейротоксичности при ЦМА.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Результаты исследования имеют большое значение для понимания механизмов повреждения сосудистой стенки и мозга, расширяют представления о факторах, участвующих в прогрессировании заболевания и развитии ведущего клинического синдрома – когнитивных нарушений у больных с ЦМА. Установленные в ходе работы биомаркеры повреждения сосудов и мозга при ЦМА могут использоваться для разработки индивидуальных профилактических мероприятий. Полученные в диссертации данные о значении высокой проницаемости ГЭБ в формировании гиперинтенсивности белого вещества вне связи с АГ, свидетельствуют о важности поиска альтернативных факторов риска, приводящих к развитию гиперинтенсивности белого вещества. В исследовании установлено, что пациенты с АГ и повышением креатинина и мочевины представляют уязвимую категорию для развития тяжелого поражения головного мозга, обусловленного ЦМА, и требуют более тщательного наблюдения.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается адекватным объемом исследования, использованием в работе современных методов исследования. Достоверность положений и выводов доказана результатами исследования, которые были обработаны статистическими методами. Выводы целиком основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА.

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке цели и задач исследования, обосновании выводов и

практических рекомендаций. Автором самостоятельно был проведен отбор пациентов для включения в исследование на основании МРТ-признаков ЦМА, проведены сбор анамнеза, тщательный клинико-неврологический осмотр, включавший детальную оценку сосудистых факторов риска, сбор и обработка образцов крови, лабораторное исследование, постпроцессинг данных ДТ-МРТ и МРТ Т1-ДК. Анализ ведущих отечественных и зарубежных научных работ по теме диссертации, аналитическая и статистическая обработка, обобщение полученных данных выполнены непосредственно автором. Подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ.

Результаты диссертационной работы М.Р. Забитовой могут быть использованы в практической и научно-исследовательской работе неврологов, врачей смежных специальностей (кардиологов, нефрологов), радиологов неврологических клиник и научно-исследовательских центров, в учебном процессе для ординаторов, аспирантов и врачей-неврологов при повышении квалификации по неврологии.

ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТАХ.

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 4 в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки РФ, зарегистрирован 1 патент на изобретение (дата поступления 27.03.2018, входящий No 016840, регистрационный No 2018110868), подана 1 заявка на изобретение (No2018136616 от 17.10.2018 года).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Таким образом, диссертация Забитовой Марьям Руслановны на тему «Повреждение сосудистой стенки и проницаемость гематоэнцефалического барьера у больных с церебральной микроангиопатией: клинико-нейровизуализационное исследование», выполненная под руководством доктора медицинских наук Добрыниной Ларисы Анатольевны и доктора медицинских наук Кротенковой Марины Викторовны является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи – изучение механизмов повреждения сосудистой стенки и гематоэнцефалического барьера, их связи с клиническими проявлениями и МРТ-признаками поражения головного мозга у больных с ЦМА, результаты которой имеют существенное значение для современной неврологии и лучевой диагностики.

Диссертация Забитовой Марьям Руслановны по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции

Постановлений Правительства от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Забитова Марьям Руслановна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Настоящий отзыв обсужден и принят на совместной научной конференции сотрудников неврологического отделения, рентгенологического отдела, кафедры лучевой диагностики и кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», протокол № 25 от 16 января 2019 г.

Руководитель неврологического отделения,
Заведующий кафедрой неврологии
факультета усовершенствования врачей
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
доктор медицинских наук, профессор

Котов С.В.

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных
«18» 01 2019 г.

Котов С.В.

Руководитель рентгенологического отдела,
Заведующая кафедрой лучевой диагностики
факультета усовершенствования врачей
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
доктор медицинских наук

Вишнякова М.В.

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

Вишнякова М.В.

«18» 01 2019 г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2

Тел.: +7 (495)681-35-09

e-mail: moniki@monikiweb.ru

[Http://www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

Подпись доктора медицинских наук, профессора Котова С.В.
Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского



(Handwritten mark)