



УТВЕРЖДАЮ»

директор ФГБНУ НЦН,  
академик РАН

М.А. ПИРАДОВ

2018 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация «Структурно-функциональные механизмы когнитивных нарушений при церебральной микроангиопатии» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии», в 3-м неврологическом отделении и отделении лучевой диагностики.

В период подготовки диссертации соискатель Гаджиева Зухра Шарапутдиновна 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 сложностью изучения церебральной микроангиопатии (ЦМА), связанной с невозможностью визуализации поражения мелких сосудов и диагностированием ее по макроструктурным МРТ-признакам. Когнитивные расстройства (КР) являются основным клиническим проявлением ЦМА и ведущей причиной КР в популяции (до 45% случаев). Отражением особой актуальности изучения роли ЦМА в развитии КР стали принятые международным экспертным советом в 2013 году МРТ критерии исследования ЦМА при старении и нейродегенерации (STRIVE – Standards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging», 2013), призванные стандартизировать проводимые исследования ЦМА и консолидировать усилия ученых всего мира в ее изучении. В настоящее время гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) признана основным МРТ-признаком, ассоциированным с КР и инвалидизацией. Установлено, что для значительной части случаев выраженность ГИБВ не соответствует тяжести КР. Признание в качестве возможной причины данных противоречий нередкой коморбидности ЦМА с дегенеративной патологией головного мозга инициировало исследования по изучению соответствия нейропсихологического статуса пациентов с МРТ-признаками ЦМА - микроструктурному поражению головного мозга по данным диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ), а также поиск интегративных показателей нейропсихологического статуса наиболее точно соответствующих микроструктурным показателям разной модальности.

**Связь темы с планом научных исследований центра:** диссертационная работа Гаджиевой З.Ш. 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 и выполнении протокола исследования, в постановке цели и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно отобраны пациенты, проведен сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический осмотр, нейропсихологическое обследование, предварительный тренинг фМРТ тестов. Разработан алгоритм выделения

типов КР и оригинальный фМРТ тест. Проведены обработка и анализ результатов МРТ обследования, статистический анализ полученных результатов. Подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

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

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в исследование, использованием в работе стандартизированных и признанных критериев, шкал, тестов, современных МРТ-методик, применением адекватных, в соответствие с поставленными задачами, методов статистического анализа.

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

Впервые в нашей стране в популяции 46-70 лет уточнена структура тяжести и типов КР среди лиц с когнитивными жалобами и МРТ-признаками ЦМА, диагностированными в соответствии с международными стандартами диагностики ЦМА (STRIVE, 2013) и применена стандартизированная количественная оценка результатов тестов отдельных КФ (по отклонению в  $\sigma$  от нормы -  $1-2\sigma$  - умеренное,  $>2$  – выраженное) для выделения типов КР. Впервые на основе микроструктурных показателей головного мозга разработана предиктивная модель тяжести КР (умеренных КР (УКР) и деменции) и смешанного типа КР, которая по состоянию микроструктуры определенных областей мозга позволяет рассчитать вероятность наличия данного типа КР, подтверждая правомерность предложенного подхода его выделения при ЦМА. Показано, что смешанный тип КР, характерный для большинства пациентов с деменцией, характеризуется наиболее тяжелым поражением микроструктуры головного мозга. Впервые показано влияние тяжести дисрегуляторных нарушений при ЦМА на перестройку функциональных сетей управляющего контроля и выявления значимости, проявляющихся в угасании меж- и внутрислоушарных связей, что согласуется и подтверждается поражением микроструктуры мозолистого тела, цингулярной извилины и является структурно-функциональной основой феномена разобщения. Впервые выявлены фМРТ эквиваленты феномена разобщения - угасание связей дорсолатеральной префронтальной корой (ДЛПФК), дополнительной моторной корой (ДМК) и передней цингулярной корой (ПЦК) между собой и с задними отделами мозга, сверхактивация структур задних отделов мозга. Разработан и применен оригинальный фМРТ тест исследования управляющих функций мозга (УФМ) с опорой на

переключение (серийный счет про себя) для исследования пациентов ЦМА с нарушением УФМ и для выбора точки навигации при неинвазивной стимуляции мозга.

**Практическая значимость:** предложена предиктивная модель тяжести КР, для определения индивидуальной вероятности наличия УКР и деменции у пациентов с ЦМА на основе трех показателей микроструктуры одной модальности – аксиальной диффузии в перивентрикулярном неизменном белом веществе (НИБВ) задних отделов левой лобной доли, средних отделов правой цингулярной извилины и заднесреднем отделе мозолистого тела. В ходе работы предложено выделение типов КР, которое может быть использовано в клинической практике для индивидуальной стандартизированной оценки нейропсихологического профиля и его изменения при наблюдении, отражающего при переходе к смешанному типу КР нарастание тяжести поражения головного мозга. Разработан оригинальный фМРТ тест серийного счета про себя для оценки компенсаторных функциональных стратегий у пациентов с разной степенью дисрегуляторных расстройств, который может использоваться для выбора точки навигации при неинвазивной стимуляции мозга.

**Ценность научных работ соискателя:** исследование нейропсихологического профиля пациентов с ЦМА позволило определить структуру тяжести КР и выделить типы КР – преимущественно/изолированно дисрегуляторный, амнестический и смешанный на основе стандартизированной количественной оценки КФ и сочетаемости КР. Предоставлены доказательства правомерности выделения смешанного типа КР при ЦМА – возможность его прогнозирования по сочетанию микроструктурных изменений в предиктивной модели смешанных КР. Продемонстрировано влияние тяжести дисрегуляторных нарушений при ЦМА на перестройку функциональных сетей управляющего контроля и выявления значимости, проявляющихся в угасании меж- и внутриполушарных связей, что согласуется и подтверждается поражением микроструктуры мозолистого тела и поясной извилины, и лежит в основе феномена разобщения. Выявлены фМРТ эквиваленты феномена разобщения - угасание связей ДЛПФК, ДМК и ПЦК между собой и с задними отделами мозга, сверхактивация структур задних отделов мозга.

**Сведения о полноте опубликованных научных результатов:** по теме диссертации опубликовано 12 научных статей, в том числе 4 работы в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для размещения научных публикаций, зарегистрированы 2 патента на изобретения.

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

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

2. Добрынина, Л.А. Управляющие функции мозга: функциональная МРТ с использованием теста Струпа и теста серийный счет про себя у здоровых добровольцев / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, С.Н. Морозова, Е.И. Кремнева, М.В. Кротенкова, Е.М. Кашина, А.А. Поддубская // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. - 2018. - №11. - С. 36-42.

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

4. Мороз, А.А. Наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия со сфероидами ассоциированная с двумя мутациями гена CSFR1: описание семейного случая / А.А. Мороз, М.Р. Забитова, З.Ш. Гаджиева, Е.И. Кремнева, Н.Ю. Абрамычева, Л.А. Добрынина, С.Н. Иллариошкин // *Нервные болезни*. – 2018. – Т. 8, №2. – С. 52-56.

**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 **«Нейропсихологический профиль и структурно-функциональные механизмы когнитивных нарушений при церебральной микроангиопатии»**.

Диссертационная работа Гаджиевой Зухры Шарапутдиновны **«Нейропсихологический профиль и структурно-функциональные механизмы когнитивных нарушений при церебральной микроангиопатии»** 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» 14 ноября 2018 года.

На заседании присутствовало 60 человек. Результаты голосования: «за» – 60 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет, протокол № 11 от 14 ноября 2018 года.

Председатель заседания:

Ведущий научный сотрудник 2-го неврологического  
отделения, доктор медицинских наук

  
Л.А. Гераскина

Подпись доктора медицинских наук Л.А. Гераскиной: \_\_\_\_\_

Ученый секретарь ФГБНУ \_\_\_\_\_  
кандидат медицинских наук

  
А.Н. Евдокименко

