

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора РАН Тулупова Андрея Александровича о научно-практической значимости диссертационной работы Богдана Андрея Александровича «Изменение функционального состояния вещества головного мозга при рассеянном склерозе по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения. Высокая актуальность изучения рассеянного склероза обусловлена его значительной распространенностью, в том числе среди людей в молодом и зрелом возрасте. Среди всех причин инвалидизации лиц молодого возраста рассеянный склероз занимает первое место по частоте среди неврологических заболеваний.

Несмотря на применение самых технически совершенных методов диагностики, по-прежнему не разработаны четкие и достоверные методы количественной оценки степени активности заболевания, на основании которых должна выработываться стратегия терапии. Определение типа течения заболевания и оценка эффективности терапии также представляют сложность в настоящее время.

Оценка изменений метаболизма тканей головного мозга средствами протонной магнитно-резонансной спектроскопии ( $^1\text{H}$ -МРС) значительно расширяет диагностические возможности для уточнения диагноза у больных демиелинизирующим заболеванием.

В настоящее время очевидно, что метаболические нарушения у пациентов с рассеянным склерозом не ограничиваются очагами глиоза, а аномальная метаболическая активность выявляется во всех типах тканей мозга. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия имеет высокий потенциал в дополнение к стандартным протоколам магнитно-резонансной визуализации при оценке пациентов с рассеянным склерозом благодаря высокой чувствительности к биохимическим изменениям, диффузно захватывающим как нормальное вещество головного мозга, так и очаги демиелинизации.

Данное исследование углубляет наши представления о патофизиологических механизмах развития рассеянного склероза. Благодаря тому, что биохимические изменения предшествуют морфологическим,  $^1\text{H}$ -МРС имеет возможность обнаруживать повреждение тканей головного мозга еще до появления видимых структурных изменений на рутинных МР-томограммах.

На сегодняшний день существует необходимость изучения и разработки алгоритма применения дополнительных методов для более полного понимания эволюции заболевания,

патогенеза, определения тяжести течения, прогноза и объективной оценки эффективности терапевтических вмешательств.

В связи с этим, сформулированная автором **цель исследования**: *изучение характера функциональных нарушений в тканях головного мозга путем оценки метаболических изменений методом протонной МР-спектроскопии больных с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим типами течения рассеянного склероза*, является чрезвычайно актуальной и современной с точки зрения лучевой диагностики.

**Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Проведённое исследование является одной из первых работ в нашей стране, посвященной подробному изучению и оценке метаболических изменений в головном мозге при рассеянном склерозе с помощью  $^1\text{H}$ -МРС. До настоящего времени применение  $^1\text{H}$ -МРС в клинической практике было ограничено проблемами технического и методического характера, главным образом – отсутствием унифицированности протоколов и сложностью интерпретации данных.

Богданом А.А. разработан протокол обследования пациентов с рассеянным склерозом методом  $^1\text{H}$ -МРС, позволяющий оценить полуколичественные значения отношений основных метаболитов в белом и сером веществе головного мозга. Использование оригинальной методики сбора и анализа данных позволило выявить функциональные изменения, невидимые на рутинных МР-томограммах, а также оценить метаболические нарушения как в очагах демиелинизации, так и в структурно неизменном веществе головного мозга.

Впервые предложено использовать данные  $^1\text{H}$ -МРС в качестве критерия изменения типа течения рассеянного склероза: были проанализированы профили основных метаболитов для ремиттирующего и вторично-прогрессирующего типов течения рассеянного склероза и возможность их оценки при прогрессе заболевания с трансформацией типа его течения.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Достоверность полученных результатов обеспечена корректной постановкой цели и задач исследования. Результаты диссертационной работы базируются на исследовании достаточной репрезентативной выборки: 126 спектроскопических исследования, при анализе разделенных согласно критериям исследуемых групп: 40 исследований у 20 здоровых добровольцев и 86 исследований у 48 больных рассеянным склерозом. Диагноз формировался согласно критериям Мак-Дональда (2017 г.), по данным клинического (неврологического) и лучевого (МРТ с контрастным усилением) обследований. Подгруппы исследуемых пациентов были подобраны с соблюдением принципа максимально возможной однородности (учитывая пол и возраст пациентов, длительность заболевания, шкалу EDSS). Полнота выполненных исследований,



количество и качество иллюстративного материала позволяют не сомневаться в ее достоверности. Достоверность и воспроизводимость экспериментальных данных была обеспечена использованием современных средств и методик проведения исследований, в том числе - автоматизированный постпроцессинг  $^1\text{H-MPC}$ -данных. Высокая степень доказательности установленных в работе фактов определяется использованием современного статистического анализа, адекватного целям и задачам исследования. Все научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, обоснованы, аргументированы и достоверны. Выводы и практические рекомендации диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, имеют несомненное научное и практическое значение. Практические рекомендации изложены четко, конкретно и могут быть использованы в отделениях и клинических центрах, занимающихся проблемами диагностики и лечения рассеянного склероза.

Работа хорошо апробирована – в виде научных докладов как минимум на 11-ти конференциях различного уровня (международных, всероссийских, региональных). По материалам диссертации опубликовано 6 работ, из них 6 статей в журналах из списка ВАК.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В диссертационном исследовании автором подробно изучены особенности метаболизма тканей головного при рассеянном склерозе по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии. Описаны изменения соотношений метаболитов в зависимости от вариантов течения рассеянного склероза. Разработана и внедрена в клиническую практику оригинальная методика обработки и клинической оценки данных  $^1\text{H-MPC}$ . В ходе проведенной работы было показано, что паттерн отношений основных метаболитов суправентрикулярных отделов головного мозга неоднороден в норме, а также изменяется при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем типах течения рассеянного склероза, что в свою очередь уточняет представление о патологических процессах, протекающих в веществе головного мозга и объясняет особенности формирования клинической картины. С целью повышения эффективности диагностики рассеянного склероза были сформулированы рекомендации проведения и анализа данных  $^1\text{H-MPC}$  для дополнения стандартного протокола МРТ исследования. Важно отметить, что разработка и внедрение новых способов диагностики и мониторинга на разных этапах заболевания, в том числе смене типа течения рассеянного склероза, является приоритетным направлением для клинических исследователей данного заболевания.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации с указанием типа учреждений, где их целесообразно внедрять.** Результаты исследования представляют собой дополнительный материал для специалистов в области лучевой диагностики, а также для специалистов в области неврологии. Полученные данные

рекомендованы для широкого применения в отделениях лучевой диагностики, оснащенных высокопольными МР-томографами, и в научно-исследовательских лабораториях, изучающих закономерности демиелинизации в ЦНС. Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для изучения и внедрения в научных и медицинских образовательных организациях, специализирующихся на диагностике и лечении рассеянного склероза.

В целом, представленная работа производит впечатление высокопрофессионального научного исследования. В ходе выполнения работы были получены новые данные, которые, несомненно, внесут вклад в развитие современных методов лучевой диагностики. Такого рода исследования весьма актуальны для современной медицинской науки, а результаты этой работы могут быть использованы для широкого спектра исследований в области лучевой диагностики.

**Рекомендации по использованию материалов работы в учебных курсах.** Полученные данные рекомендованы для широкого внедрения в образовательный процесс на Медицинских факультетах государственных университетов, в медицинских ВУЗах и кафедрах постдипломного образования РФ по направлению «лучевая диагностика» (в рамках специальности «рентгенология»).

**Личный вклад соискателя.** Личное участие автора в получении результатов заключается в выполнении аналитического обзора литературы, разработке дизайна исследования, постановке цели и задач, обработке, анализе и интерпретации научных данных, апробации результатов исследования, подготовке научных публикаций и докладов на научных конференциях по материалам диссертационной работы.

#### **Вопросы и замечания.**

Несмотря на то, что принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет, при изучении работы возник ряд вопросов, требующих прояснения и дискуссии:

1. В своей работе Вы оцениваете изменения белого вещества и медиальной коры лобных и теменных долей. Почему не оцениваются изменения конвекситальной коры?
2. После изучения работы возник вопрос о роли и месте  $^1\text{H}$ -МРС в изучении группы заболеваний белого вещества головного мозга (в частности – демиелинизирующих заболеваний) среди всего спектра методов лучевой диагностики. Может ли  $^1\text{H}$ -МРС в некоторых случаях заменить множество рутинных (структурных) методик МРТ и/или МРТ с контрастным усилением, и стать скрининг-методом или «золотым стандартом» при диагностике данной группы заболеваний?



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Богдана Андрея Александровича «Изменение функционального состояния вещества головного мозга при рассеянном склерозе по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии» является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, выполненном на высоком методическом уровне, в котором содержится решение научно-практической задачи по изучению изменения функционального состояния вещества головного мозга при рассеянном склерозе по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии, что имеет большое значение для медицинской науки и практики.

Работа соответствует современным требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утв. постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакциях от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748) ВАК Минобрнауки России, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

«7» мая 2020 г.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор РАН,  
главный научный сотрудник, заведующий лабораторией  
«МРТ ТЕХНОЛОГИИ» МТЦ СО РАН  
Тулупов А.А.



Официальный оппонент:

Тулупов Андрей Александрович  
Доктор медицинских наук, профессор РАН  
Адрес: 630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3 А  
Служебный телефон/факс: 8 (383) 330-69-26  
E-mail: [taa@tomo.nsc.ru](mailto:taa@tomo.nsc.ru)

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук (МТЦ СО РАН),  
главный научный сотрудник, заведующий лабораторией «МРТ ТЕХНОЛОГИИ».

Подпись   
заверяю.  
Зав. отделом кадров МТЦ СО РАН  
 Г.И. Ермакова

07.05.2020

