

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Савелло Виктора Евгеньевича на диссертацию Исхакова Дмитрия Надимовича «Магнитно-резонансная томография в комплексной диагностике структурных и функциональных изменений головного мозга при аддиктивных расстройствах», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

Аддиктивное расстройство это биопсихосоциальное расстройство, характеризующееся компульсивным стремлением к вознаграждающим стимулам, несмотря на неблагоприятные последствия. Объектом зависимости может служить как химическое вещество или группа веществ, так и модель поведения, направленная на получение вознаграждения, не связанное с употреблением химических веществ. Различные аддиктивные расстройства могут приводить к серьезным экономическим и социальным последствиям. В основе формирования и развития аддиктивности лежит совокупность многих факторов (например генетики, доступность психоактивных веществ, появление в обороте новых типов психоактивных веществ, развитие игровых технологий, реализм погружения в игровое пространство и наличие широкополосного доступа в сеть интернет). Хотя многие факторы сами по себе способствуют повышенному риску развития расстройства, ни одна уязвимость не гарантирует развитие зависимости.

В настоящее время основой диагностики химической зависимости является клинический метод с применением оценочных шкал. Постановка диагноза основывается на выявлении у пациента не менее трех общепринятых диагностических критериев. Методы лабораторной и лучевой диагностики в настоящее время, в основном, применяются для диагностики осложнений, вызванных употреблением психоактивных веществ. В тоже время, на данный момент не существует общепринятых критериев диагностики нехимических зависимостей.

Согласно данным доступной литературы, на современном этапе развития, достигнут определенный прогресс в изучении аддиктивных расстройств. В первую очередь, это обусловлено широким внедрением в клиническую практику методов лучевой диагностики и медицинской визуализации. Описаны и обобщены возможности рентгеновской КТ, краниографии. Последняя вообще представляет исключительно исторический интерес. КТ используют в основном при неотложных ситуациях.

Настоящую эволюцию в понимании механизмов нейропластичности, лежащих в основе аддиктивного поведения, внесли методы радионуклидной диагностики. У зависимых от никотина была выявлена как корреляция между концентрацией дофамина в определенных областях головного мозга с развитием эйфории или абстинентного синдрома, в ходе исследования, а ПЭТ с применением D2 дофамин-эргических меченых радиофармпрепаратов, так и снижение активности транспортера дофамина (DAT) в ходе исследования на ОФЭКТ с применением (99mTc)-Тродат-1. Специфические функциональные изменения между передней поясной и височной корой, а также между орбитофронтальной, теменной и островковой корой, выявленные при ПЭТ позволили предположить вовлечение мотивационных стимулов в развитие аддиктивного расстройства у опиатных наркоманов.

Ввиду высокой стоимости, лучевой нагрузки и организационных сложностей, связанных с синтезом и своевременной доставкой радиофармпрепаратов, методы радионуклидной диагностики не нашли широкого клинического применения, несмотря на фундаментальный вклад в понимание нейробиологических аспектов зависимого поведения.

Основой нейровизуализации в настоящее время, по мнению абсолютного большинства авторов, является МРТ, ввиду высокого разрешения, возможности получения изображений в любых плоскостях и широких возможностей постпроцессинга и анализа полученных данных. Применение специальных методик МРТ позволяет провести не только количественную оценку структур головного мозга, но и определить метаболическую активность как в состоянии покоя, так и при предъявлении визуальных стимулов, а также оценить состояние белого вещества.

Для количественной оценки объема тканей и желудочков головного мозга используется методика воксельной МР-морфометрии. Хотя число



исследований по определению структурных изменений головного мозга при аддиктивных расстройствах с каждым годом неуклонно растет, результаты носят противоречивый характер. Одни исследователи считают, что пациентам с аддиктивностью характерны изменения подкорковых структур, другие авторы сообщают о преимущественном поражении коры больших полушарий.

Методика функциональной МРТ позволяет оценить активность головного мозга, регистрируя изменения мозгового кровотока. Некоторые исследования сосредоточены на оценке активности головного мозга в состоянии покоя пациента, другие направлены на изучения локальных изменений активности в ответ на предъявление зрительных парадигм.

Применение МР-трактографии внесло существенный вклад в понимание строения мозга здорового человека. Однако, результаты исследований головного мозга лиц, страдающих аддиктивными расстройствами, также носят противоречивый характер. Так, одни исследователи считают, что зависимым от алкоголя свойственны дегенеративные изменения миелина с нарушением целостности белого вещества головного мозга, в то время как другие ученые придерживаются противоположного мнения.

Таким образом, следует признать, что на сегодняшний день нет однозначных данных о структурных и функциональных изменениях головного мозга, как при химических, так и поведенческих аддикциях. Не определены зоны статистически значимых структурных и функциональных изменений головного мозга у лиц, страдающих аддиктивными расстройствами. Не оценены возможности количественной и качественной оценки структурных и функциональных изменений головного мозга при различных видах аддиктивных расстройств, на основе данных комплексной магнитно-резонансной томографии.

Следовательно, актуальность темы диссертационного исследования Исхакова Д.Н. обусловлена объективными сложностями диагностики, а также необходимостью создания и систематизации современной МР-семиотики структурных и функциональных изменений головного мозга при аддиктивных расстройствах.

## СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ И ДОСТОВЕРНОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ ДИССЕРТАЦИИ

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертационной работы Исхакова Д.Н. базируется на значительной репрезентативной выборке пациентов ( $n=177$ ), применении современных методов исследования, выполненных на сертифицированном оборудовании и постпроцессинговой обработки полученных данных с комплексным, всесторонним статистическим анализом полученных данных.

Автором самостоятельно выполнена комплексная МРТ пациентам с доказанным синдромом зависимости, связанным с сочетанным употреблением наркотиков и других психоактивных веществ (40 пациентов), и испытуемым, отвечающим критериям зависимости от компьютерных игр (54 пациента). В качестве контрольных групп для проведения сравнительных анализов были обследованы лица, не имеющие анамнеза химических и поведенческих аддикций (83 пациента).

Впервые разработана и систематизирована комплексная МР-семиотика морфофункциональных изменений головного мозга лиц при химических и поведенческих зависимостях. Определены достоверные зоны структурных и функциональных изменений головного мозга при аддиктивных расстройствах. Наиболее часто при химических аддикциях определяется изменения толщины коры, при нехимических аддикциях – увеличение объема базальных ганглиев. Функциональные изменения характеризуются разобщением работы рабочих сетей покоя и общим снижением функциональной коннективности.

Диссертантом усовершенствована методика комплексной МРТ в диагностике структурных и функциональных изменений головного мозга лиц, страдающих аддиктивными расстройствами. Впервые доказано, что применение различных методик МРТ позволяет визуализировать как специфические структурные изменения головного мозга, не выявляемые при традиционной МРТ, так и функциональные изменения рабочих сетей состояния покоя и атипичные активации отделов головного мозга при предъявлении провокационных стимулов, а также структурные изменения белого вещества.

Результаты диссертационного исследования позволили сформулировать 4 вывода и 3 практические рекомендации. Сформулированные автором



выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования и полностью отражают полученные результаты и логично вытекают из результатов исследования.

Материалы диссертации изложены в 10 публикациях, 3 из которых в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК Министерства науки и образования Российской Федерации.

## ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Результаты, полученные в диссертации, имеют высокую теоретическую и практическую значимость и подтверждены внедрением в клиническую практику комплексной МРТ головного мозга.

Практическая значимость работы заключается во внедрении автором в практику алгоритма комплексной высокопольной МРТ с последующим постпроцессинговым анализом полученных данных при обследовании пациентов как с химической, так и с поведенческой зависимостью. При этом доказано, что основным инструментом постпроцессинга является обработка МР-данных с помощью специализированного программного обеспечения FreeSurfer с последующим анализом толщины различных регионов коры, объемов подкорковых структур и образований ствола головного мозга, CONN-TOOLBOX с анализом рабочих сетей покоя головного мозга и атипичных участков активации в ответ на предъявление стимулов, DSISudio с анализом проводящих путей головного мозга.

Результаты проведенного исследования дополняют понимание механизма зависимого поведения. Локализация выявленных изменений наглядно демонстрирует вовлечение в формирование зависимого поведения структур головного мозга, ответственных за формирование системы награды, адаптивного обучения и памяти, к которым относятся префронтальная кора, латеральная затылочная кора, височная кора и базальные ганглии.

## СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Диссертационная работа написана и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011, и изложена на 150 страницах машинописного текста, содержит 28 таблиц, иллюстрирована 28 рисунками, построена по традиционному плану в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Включает все необходимые главы (введение, обзор литературы, материал и методы исследований, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, который включает 308 источников (53 отечественных и 255 зарубежных авторов).

Отличительной особенностью диссертации является качественное представление иллюстративного материала в виде цветового картирования абсолютной разницы толщины коры, функциональной связанности, результатов диффузионной МРТ, а также статистических данных в виде таблиц.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на различных отечественных и зарубежных конференциях: международном конгрессе (Невский радиологический форум – 2018-2021); Всероссийской научно-практической конференции (Поленовские чтения 2018-2019); заседании Санкт-Петербургского радиологического общества (СПб, 2019); научно-практической конференции (Medical imaging and case reports, Boston, MA, USA, 2019).

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Результаты исследования внедрены и применяются в практической деятельности отделения магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, СПб., ул. Аккуратова, д. 2; тел. 8 (812) 702-37-30; e-mail: [fmrc@almazovcentre.ru](mailto:fmrc@almazovcentre.ru)

Кроме того, некоторые результаты и выводы диссертационной работы рекомендованы для внедрения в ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, СПб., ул. акад. Лебедева, д. 6, тел. (812) 292-32-73, официальный сайт: <http://vmeda.mil.ru>, адрес электронной почты: [vmeda-na@mil.ru](mailto:vmeda-na@mil.ru).

Основные положения диссертации используются в образовательной деятельности на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России при прохождении циклов профессиональной переподготовки кадров и повышения квалификации в системе непрерывного медицинского образования.

Содержание автореферата диссертации полностью соответствует положениям диссертации.



Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В процессе рецензирования и при анализе диссертационной работы возник вопрос, на который хотелось бы получить ответы от диссертанта.

Обследовались ли пациенты с лакунарными инфарктами головного мозга, вызванными длительным употреблением каннабиса? Если данные исследования проводились, то отличалась ли МР-семиотика нарушения мозгового кровообращения от классического генеза? Проводилось ли автором обследование пациентов в состоянии острого отравления психоактивными веществами?

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Исхакова Дмитрия Надимовича «**Магнитно-резонансная томография в комплексной диагностике структурных и функциональных изменений головного мозга при аддиктивных расстройствах**», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение новой научной задачи – разработки магнитно-резонансной семиотики функциональных и структурных изменений головного мозга при химических и поведенческих зависимостях, что имеет важное научно-практическое значение для развития лучевой диагностики.

Данная работа по своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 (с последующими изменениями в редакции постановления Правительства РФ №1168 от 01.10.2018 г), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор Исхаков Дмитрий Надимович заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой рентгенорадиологии факультета постдипломного образования ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России  
 доктор медицинских наук профессор

В.Е. Савелло

Подпись профессора В.Е. Савелло заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава  
 России

доктор медицинских наук профессор

04.02.2022

Контактная информация

Тел. +7 (911) 918-74-51

e-mail: prof\_savello@emergency.spb.ru

**Адрес учреждения**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Тел.: 8 (812) 338-78-95; Факс.: 8 (812) 338-66-02

info@1spbgmu.ru



Подпись руки заверяю: *Савелло В.Е.*  
 Ведущий документовед *Пшеничникова*  
 Т.В. Пшеничникова  
 04.02.2022 г.

*В.Ф. Беженарь*

В.Ф. Беженарь