

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КОПТЕВА  
ЮЛИЯ ПАВЛОВНА

КОМПЛЕКСНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОННЕКТОМА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО  
ДАННЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ  
ТОМОГРАФИИ ПОКОЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕ-  
РЕМИТИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

3.1.25. Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор  
Труфанов Геннадий Евгеньевич

Санкт-Петербург  
2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ КОННЕКТОМА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕ-РЕМИТИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Определение рассеянного склероза, этиология, эпидемиология и клинические проявления .....	13
1.2 Современные методы реабилитации пациентов с рассеянным склерозом ...	18
1.3 Нелучевые методы диагностики рассеянного склероза и оценки эффективности нейрореабилитации.....	25
1.4 Лучевые методы диагностики рассеянного склероза и оценки результатов проведенной нейрореабилитации .....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	45
2.1 Общая характеристика обследованных пациентов .....	45
2.2 Клинико-неврологические методы обследования, применяемое восстановительное лечение .....	47
2.3 Методики магнитно-резонансного исследования.....	49
2.4 Методы предварительной обработки данных .....	53
2.5 Методики статистической обработки данных .....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	58
3.1 Результаты традиционной магнитно-резонансной томографии .....	58
3.2 Результаты функциональной магнитно-резонансной томографии покоя с выбором регионов интереса и оценкой межрегиональной коннективности .....	62
3.3 Результаты функциональной магнитно-резонансной томографии покоя с использованием теории графов .....	69
3.4 Изменения клинико-неврологического статуса пациентов .....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	100
ВЫВОДЫ .....	105

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	1108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	110

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Рассеянный склероз (РС) является наиболее распространенным нетравматическим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), приводящим к инвалидизации молодых взрослых пациентов (Amin M., Hersh C.M., 2023; Stadelmann C. и соавт., 2025).

В мире насчитывается около 2,3 млн. пациентов с установленным РС (Haki M. и соавт., 2024; Khan G., Hashim M.J., 2025). Распространенность рассеянного склероза в Российской Федерации неуклонно растет, следуя общемировой тенденции, при этом ее разброс колеблется от 36 до 78,5 случаев (на 100 000) в зависимости от исследуемого региона (Бойнова И.В. и соавт., 2022). Несмотря на то, что у части пациентов с РС может наблюдаться незначительное ограничение жизненных функций в течение всей жизни, без лечения прогрессирование по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale - EDSS) EDSS от 1 (минимальные нарушения) до EDSS 6 (необходимость во вспомогательных устройствах для ходьбы) происходит за ~18,5 лет (Lublin F.D. и соавт., 2022).

Стандартизованный коэффициент смертности на фоне РС по данным зарубежных авторов составляет 2,61, причем в случае инфекций и респираторных заболеваний он возрастает до 4,7 (Smyrke N. и соавт., 2022).

Согласно Клиническим рекомендациям по ведению пациентов с РС (2022), всем пациентам с этим заболеванием необходимо проведение комплексной реабилитации с участием различных групп специалистов.

В основе современной реабилитации лежит понимание процессов нейропластичности, основную роль в исследовании которой играет применение современных методик лучевого обследования центральной нервной системы, к которым относят функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ) в качестве методики функциональной визуализации, а также диффузионно-

тензорную МРТ (ДТ-МРТ) в качестве методики структурной визуализации (Frizzell T.O. и соавт., 2022; Rahنمayan S. и соавт., 2025). С помощью специальных методик магнитно-резонансной томографии (МРТ) активно изучаются процессы восстановления функций головного мозга после различных факторов повреждения, а также разрабатываются предикторы возможных функциональных исходов (Tavazzi E. и соавт., 2022; Поздняков А.В. и соавт., 2024 ; Трофимова Т.Н. и соавт., 2024; Mahmoudi F., и соавт., 2025).

### Степень разработанности темы

В диагностике рассеянного склероза МРТ дополняет клинические и лабораторные исследования, позволяя выявить на ранних этапах диссеминацию заболевания в пространстве и во времени, а также исключить другие заболевания и состояния (Кротенкова М.В. и соавт., 2021; Kolb H. и соавт., 2022; Falet J.R. и соавт., 2025).

Применение МРТ в оценке результатов нейрореабилитации в рутинной практике ограничено, тем не менее функциональная МРТ и ДТ-МРТ позволяют оценить степень и характер восстановления коннективности головного мозга в динамике, в том числе после применения различных форм реабилитации (Rocca M.A. и соавт., 2022; Helmlinger B. и соавт. 2025).

При анализе опубликованных литературных данных было установлено, что отдельные ученые оценивали возможность потенциального использования функциональной МРТ покоя для оценки эффективности реабилитации – как когнитивной, так и двигательной (Wachowski M.R. и соавт., 2024), однако исследования были направлены на поиск преимуществ конкретного вида реабилитации, а не на выявление общих закономерностей нейропластиичности.

Несмотря на активное изучение различных подходов к нейрореабилитации при РС, отсутствуют достоверные критерии объективизации применения данных методик. Описанные в литературе изменения коннектома носят разнонаправленный характер. Отсутствуют работы, изучающие комплексные изменения основных и вспомогательных сетей покоя до и после курсов

реабилитации у пациентов РС с легкой и умеренной степенью нарушения мобильности.

### Цель исследования

Улучшение диагностики функциональных изменений головного мозга с построением коннектома у пациентов с легким и умеренным нарушением мобильности на фоне рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза.

### Задачи исследования

1. Разработать протокол комплексного магнитно-резонансного исследования головного мозга пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом с легким и умеренным снижением мобильности.
2. Изучить МР-семиотику изменений головного мозга у пациентов с РС с применением фМРТ покоя до и после курса комплексной нейрореабилитации.
3. Сопоставить МР-семиотику выявленных структурных и функциональных изменений с клинико-неврологической симптоматикой.
4. Оценить стойкость выявленных функциональных изменений, а также определить отсроченные МР-изменения после прохождения курса комплексной нейрореабилитации.
5. Оценить изменения функциональных показателей головного мозга у пациентов с РС в сравнении со здоровыми добровольцами.

### Научная новизна исследования

Обосновано применение дополнительной импульсной последовательности BOLD с целью выявления изменений со стороны функциональных связей и ключевых узлов коннектома головного мозга при проведении комплексной МРТ у пациентов с рассеянным склерозом, проходящих стационарное реабилитационное лечение ( $p<0,05$ ). Использование усовершенствованного протокола МРТ позволяет

получить объективную качественную и количественную информацию о функциональной реорганизации коннектома ( $p<0,05$ ) .

У пациентов после курса реабилитации выявлено снижение выраженности компенсаторных изменений головного мозга в виде повышения степени изоляции центральной исполнительной сети ( $p<0,05$ ,  $T=2,11$ ) и отдельных регионов мозжечка ( $p<0,05$ ), снижения связанности между мозжечковой сетью и правой лобной долей ( $p<0,01$ ,  $T=-8,5$ ), снижения функциональной активности левой вспомогательной моторной коры и правого гиппокампа ( $p<0,05$ ), а также отдельных регионов сети определения значимости ( $p<0,05$ ).

Выявлено повышение функциональной активности со стороны структур, обеспечивающих координацию двигательной деятельности и оценку сложной сенсомоторной информации, в виде усиления функциональной связанности между компонентами сети пассивного режима работы мозга и зрительными сетями ( $p<0,01$ ), между дорзальной сетью внимания и левой лобной орбитальной корой ( $p<0,01$ ), повышением функциональной активности зрительных сетей обеих гемисфер ( $p<0,05$ ).

#### Теоретическая и практическая значимость

Усовершенствована методика комплексной МРТ головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом, проходящих реабилитацию: обосновано включение в стандартный протокол импульсной последовательности BOLD. Подтверждена возможность использования расширенного программного компонента CONN (на базе MatLab) с целью проведения автоматизированной постпроцессинговой обработки данных на этапах сегментации и последующей статистически обоснованной качественной и количественной оценки функциональных изменений на индивидуальном и межгрупповом уровнях у пациентов исследуемой группы.

Выявленное снижение функциональной активности центральной исполнительной сети, мозжечковой сети и отдельных регионов, входящих в сеть определения значимости ( $p<0,05$ ) дополнило понимание механизмов

компенсаторной нейропластичности в ответ на двигательные нарушения у пациентов с рассеянным склерозом.

Повышение функциональной связанности между компонентами сети пассивного режима работы мозга и зрительными сетями, а также между сетью определения значимости, сетью пассивного режима работы мозга и соматосенсорными сетями ( $p<0,05$ ) подтвердило важную роль когнитивных систем и центральных отделов сенсорных систем в обеспечении двигательной активности у пациентов с рассеянным склерозом. Выявленные кортикальные регионы головного мозга могут выступать в качестве потенциальных точек приложения реабилитационных мероприятий.

#### Методология и методы исследования

Магнитно-резонансная томография проводилась в кабинете МРТ пол. №68 ( входящего в состав рентгеновского отделения СПб ГБУЗ ГБ№40), обеспечение отбора пациентов и комплексное клиническое обследование находились в ведении квалифицированных неврологов (прошедших обучение по использованию шкалы EDSS и входящих в состав отделения доклинических и клинических исследований, а также научно-исследовательский отдел учреждения), комплексная реабилитация проходила на отделениях медицинской реабилитации №1 и №2.

Объект исследования: пациенты с легким и умеренным (EDSS: 1-6,5) моторным дефицитом на фоне рецидивирующе-ремиттирующего типа течения рассеянного склероза (в стадии ремиссии).

Предмет исследования: оценка данных комплексной МРТ с использованием дополнительных постпроцессинговых программных пакетов SPM и CONN (на базе MatLab) с целью выявления динамических изменений функциональных связей головного мозга у обследуемых пациентов после проведенного курса стационарной реабилитации.

Тип исследования: проспективное, когортное, с использованием наблюдательной концепции «случай-контроль».

В ходе исследования соблюдены все ключевые принципы доказательной медицины, а также использованы современные подходы к корректной статистической обработке полученных массивов данных.

Используемые в работе методики сбора и анализа полученных данных отвечают стандартным требованиям к научно-исследовательской работе.

#### Дизайн исследования:

Согласно установленному плану, проведение исследования было разделено на следующие этапы:

I: ознакомление с современными отечественными и зарубежными публикациями по смежной проблематике.

II: - получение добровольного информированного согласия от каждого пациента, удовлетворяющего критериям включения в исследование;

- проведение МРТ головного мозга (1,5Тл) по оптимизированному протоколу до начала лечения (1 временная точка) с использованием импульсных последовательностей T2-ВИ, T2-SPC, T1-MPRAGE и BOLD;

III: проведение контрольной фМРТ покоя (BOLD) во второй временной точке (3-5 дней после завершения реабилитации);

IV: проведение очередной фМРТ покоя (BOLD) в третьей временной точке (30 дней после завершения реабилитации);

V: динамическая статистическая оценка внутригрупповых изменений коннектома головного мозга у обследуемых пациентов с выявлением маркеров нейропластичности в двух контрольных точках, а также сравнение изменений в выявленных регионах интереса с группой здоровых добровольцев.

#### Критерии включения:

- оформленный протокол добровольного информированного согласия;
- верифицированный неврологом рассеянный склероз;
- рецидивирующе-ремиттирующий тип заболевания;

- степень нарушения мобильности: 1,5-6,5 баллов по EDSS с преимущественным поражением двигательной системы;

- возраст старше 18 лет;

**Критерии исключения:**

- невозможность проведения МРТ в связи с наличием абсолютных противопоказаний;

- клинически верифицированный рецидив рассеянного склероза (в т.ч. на этапе проходящего стационарного лечения);

- прогрессирующий тип течения РС;

- наличие структурных и функциональных изменений головного мозга, потенциально искажающих полученные данные фМРТ покоя (опухоли, сосудистые аномалии, перенесенные ушибы и оперативные вмешательства на головном мозге).

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Проведение комплексной МРТ с применением оптимизированного протокола и функциональной МРТ покоя у пациентов с рецидивирующе-рецидивирующими типом течения рассеянного склероза позволяет выявить достоверные ( $p<0,05$ ) изменения коннектома в динамике после реабилитации, а дополнительные программные компоненты постпроцессинговой обработки (SPM, CONN) отображают выявленную перестройку функциональных связей в графическом и цифровом эквивалентах ( $p<0,05$ ).

2. В результате комплексной нейрореабилитации в рамках стабилизации компенсаторного ответа на заболевание повышается коэффициент кластеринга в центральной исполнительной сети ( $p<0,05$ ), снижается коннективность между мозжечковой сетью и регионами правой лобной доли и покрышки ( $p\text{-FDR}<0,01$ ), повышаются показатели сегрегации 4-6, 9-10 регионов мозжечка ( $p<0,05$ ), снижаются интегративные показатели левой вспомогательной двигательной коры ( $p<0,05$ ), уменьшается функциональная активность правого гиппокампа в виде снижения его связанности с компонентами сети пассивного режима работы мозга

(СПРРМ) ( $p\text{-FDR}<0,01$ ), снижаются интегративные показатели отдельных регионов сети определения значимости ( $p<0,05$ ).

3. У пациентов с рассеянным склерозом после лечения усиливаются функциональные связи компонентов СПРРМ с когнитивными структурами и регионами, ответственными за восприятие сложной сенсорной информации ( $p\text{-FDR}<0,01$ ), активируется дорзальная сеть внимания ( $p\text{-FDR}<0,01$ ) и зрительные сети обеих гемисфер ( $p\text{-FDR}<0,01$ ).

#### Степень достоверности и аprobация результатов

Степень достоверности результатов обусловлена достаточным объемом и репрезентативностью выборки ( $n=74$ ). При анализе полученных данных использовался комплексный статистический анализ, учитывались общепринятые доверительные интервалы ( $p<0,05$ ) с последующей групповой коррекцией по FDR и FWE, а также проводились дополнительные методики математического моделирования с использованием алгоритмов рандомизации и перестановки.

Материалы диссертационного исследования были доложены на международных конгрессах: III Нейрофорум (М., 2023), VIII Всероссийская (с международным участием) Научная конференция молодых ученых - «Будущее Нейронаук» (Казань, 2024), Невский радиологический форум (СПб., 2024, 2025), научно-практических конференциях - Поленовские чтения (СПб., 2024, 2025).

#### Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликованы 23 печатные работы, из них 3 публикации в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

#### Внедрение результатов работы в практику

В рамках клинического использования результаты исследования были внедрены в работу рентгеновского отделения СПб ГБУЗ №40, отделения магнитно-

резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», а также кабинета МРТ многопрофильной клиники «Сестрорецкая».

Полученные теоретические данные применяются в образовательном процессе на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, в рамках курса нейровизуализации на кафедре последипломного образования Медицинского института СПбГУ, кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова.

#### Личный вклад автора

Тема и план диссертации были разработаны совместно с научным руководителем.

Автором была самостоятельно обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи, определен дизайн исследования.

Автор лично провел комплексную магнитно-резонансную томографию всем исследуемым пациентам и здоровым добровольцам, провел постпроцессинговую обработку полученных данных с использованием специализированного программного обеспечения, определил параметры для дальнейшего статистического межгруппового обсчета.

Личный вклад автора в формирование обзора литературы, сбор и обработку полученных данных, статистическую обработку результатов и написание диссертации составил 100%.

#### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения с практическими рекомендациями, списка литературы и приложений. В работе содержится 18 таблиц и 14 рисунков. Список цитируемой литературы содержит 303 источника (36 - отечественных, 267 - иностранных).

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ КОННЕКТОМА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕ-РЕМИТИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Определение рассеянного склероза, этиология, эпидемиология и клинические проявления

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунно-воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системой (ЦНС), следствием которого является инвалидизация пациентов и значительное снижение качества жизни (Клинические рекомендации: Рассеянный склероз, 2022).

Рассеянный склероз – главная причина нетравматической неврологической инвалидизации у молодых взрослых пациентов, что делает его одной из ключевых проблем мирового здравоохранения не только в связи с неблагоприятным функциональным исходом, но и из-за растущей распространенности (Hernandez J., 2024).

В связи с отсутствием единого регистра пациентов с РС, на территории Российской Федерации общее количество пациентов, по данным различных ведомств, колеблется от 52 тыс. до 150 тыс. (Бойнова И.В. и соавт., 2022). По данным Атласа рассеянного склероза, распространенность заболевания в РФ составляет порядка 50 случаев на 100 000 населения, при этом отмечается тенденция к росту заболеваемости РС со среднегодовым темпом прироста до 4,8%, что не противоречит общемировой тенденции (Светличная А.В. и соавт., 2021).

С широким внедрением в клиническую практику современных препаратов, изменяющих течение РС, прогressирование заболевания по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale - EDSS)

значительно снизилось: по данным исследований до 1990-х годов РС прогрессировал с момента дебюта до 6 баллов по EDSS в среднем за 9,4-19 лет, тогда как современные статьи описывают среднее время прогрессирования в 25,8 лет (Koch-Henriksen N., Magyari M., 2021). Несмотря на это, за последние 65 лет сохраняется тенденция к повышению у пациентов РС смертности в связи с кардиоваскулярными, респираторными и инфекционными заболеваниями, а также самоубийствами по сравнению с основной популяцией (Smyrke N. et al., 2022).

В основе патоморфологии РС лежат два принципиальных механизма: воспаление с демиелинизацией и астроглиальная пролиферация (глиоз) с нейродегенерацией (Vasileiou E.S., Fitzgerald K.C., 2023). Объем тканевого поражения при данном заболевании ограничен ЦНС, тогда как периферическая нервная система остается интактной.

В настоящее время РС считается полииатиологическим мультифакторным заболеванием, связанным с экзогенными и эндогенными компонентами, при этом окончательный механизм воздействия указанных факторов также остается неизвестным (Ward M., Goldman M.D., 2022).

Описан ген предрасположенности к РС – HLA-DRB1, также существуют работы, основанные на оценке носительства маркеров mtДНК, на основании которых возможно построение прогностической модели классификатора (Омарова М.А., Бойко А.Н., 2021).

К основным причинам, предрасполагающим к развитию РС, относят воздействие вируса Эпштейн-Барра, недостаток ультрафиолета, курение, снижение уровня витамина D, которые в комбинации с индивидуальным генетическим фоном могут спровоцировать аутоиммунное воспаление (Stoiloudis P. et al., 2022). Современные исследователи дополнительно предполагают, что одним из звеньев в патогенезе РС может выступать нарушение микробиома кишечника (Лапштаева А.В. и соавт., 2021).

Клинически РС может протекать по трем основным типам – рецидивирующему, первично и вторично прогрессирующему (Kuhlmann T. et al., 2023). Несмотря на различия в клиническом течении, в основе всех типов РС лежат

одинаковые патологические механизмы (Pitt D. et al., 2022). И хотя воспаление обычно связывают с рецидивом, а нейродегенерацию – с прогрессией, в настоящее время установлено, что у всех пациентов с РС с самого начала заболевания наблюдаются оба основных патологических процесса в различном соотношении (Mey G.M. et al., 2023).

Согласно Клиническим рекомендациям (2022), принципиально выделяют несколько типов течения РС: рецидивирующее-ремиттирующий и прогрессирующий (первичный и вторичный), также для каждого типа течения определяют фазу активности и наличие стабилизации или ухудшения (прогрессирования).

В настоящее время радиологически изолированный синдром (РИС) не относят к отдельному типу течения РС, однако существуют исследования, доказывающие значимость выделения данного подтипа: риск развития клинической манифестации РС в течение пяти лет после обнаружения РИС по данным исследователей составил 33,8%, при этом наличие очагов в спинном мозге повышало риск развития клинической симптоматики до 38% (Lebrun-Fréney C. et al., 2023). Важность выделения РИС обусловлена не только тем, что значимое число пациентов переходит к клинически манифестирующим формам РС, но и необходимостью избегать постановки ложно положительных диагнозов и необоснованно назначенного лечения (Lebrun-Fréney C. et al., 2023).

Рецидивирующее-ремиттирующий подтип РС является наиболее распространенным – до 80% случаев, первично-прогрессирующий тип составляет до 5-15% случаев, а трансформация во вторично прогрессирующй подтип происходит через 10-15 лет после дебюта заболевания (Llaneza González M. et al., 2024).

Для рассеянного склероза в настоящее время характерна преимущественная распространенность среди женщин, для индустриализованных наций она составляет 3:1, тогда как в ранних 90-х годах распространенность заболевания среди мужчин и женщин была примерно одинаковой, при этом средний возраст

дебюта составляет от двадцати до сорока лет, хотя в 10% случаев заболевание может быть обнаружено у лиц младше 18 лет (Dighriri I.M. et al., 2023).

Клинические проявления РС широко варьируют в зависимости от локализации очагов поражения и остроты течения воспалительного процесса в ЦНС, а также могут мимикрировать под симптоматику других заболеваний (Solomon A.J. et al., 2023). В свою очередь выделяют асимптоматическую, продромальную и симптоматическую фазы заболевания.

В Клинических рекомендациях (2022) определяют следующие стадии РС:

- обострение рассеянного склероза;
- ремиссию рассеянного склероза;
- подтвержденное прогрессирование инвалидизации;
- подтвержденное усиление инвалидизации;
- подтвержденное уменьшение инвалидизации.

К самым частым симптомам РС относят сенсорные нарушения, двигательную слабость, нарушения походки и координации, проявления оптического неврита (одностороннюю потерю зрения с болью, усиливающейся за счет экстракулярных движений), нарушения со стороны мочеполовой системы (Saguir A. et al., 2022). Тем не менее, именно моторные нарушения приводят к значимому ограничению мобильности и самообслуживания у пациентов с данным заболеванием – они описаны у 50-80% пациентов уже на ранних и умеренных стадиях (Du L. et al., 2024). В качестве одного из потенциальных ключевых регионов регуляции моторной функции у пациентов с РС выступают червь и мозжечок, при поражении которых описаны трепмор, дизартрия, атаксия, нарушение постурального контроля и координаторных функций верхних конечностей (Kenyon K.H. et al., 2023).

По данным отечественных исследователей, степень тяжести нарушения ходьбы по показателям асимметрии и базы шага нарастает по мере увеличения балла EDSS, при этом у пациентов с доминированием клинических проявлений атаксии отмечалось увеличение базы шага по сравнению с пациентами с спастико-паретическим типом походки (Рябов С.А., Бойко А.Н., 2023).

Все это обуславливает необходимость разработки новых действенных стратегий реабилитации, направленных на коррекцию двигательных нарушений, а также углубленное понимание их патофизиологических механизмов (Ghosh R. et al., 2022).

К другим основным проявлениям РС относят жалобы на боли различной локализации – головные, спинальные, боли в конечностях, а также неврологические симптомы, связанные со слабостью в конечностях, головокружениями, онемением различных частей тела (Касимова Е.А., Ермолаева А.И., 2024).

Болевые синдромы проявляются в дебюте РС у 73,5% пациентов, у 44% значительно нарушают повседневную активность, а для 12% являются самым тягостным проявлением заболевания (Киселев Д.В. и соавт., 2022).

За последние годы прогрессивно растущие возможности медикаментозного лечения РС изменили эволюцию заболевания с драматическим влиянием воспалительного компонента рецидивирующе-ремиттирующей фазы (Lamb Y.N., 2022; Langer-Gould A.M. et al., 2023).

Однако целью применения медикаментозной терапии является только ограничение степени выраженности воспалительного процесса, тогда как на восстановление функционального и психоэмоционального статуса пациентов влияет только применение качественной и комплексной реабилитации (Ghaidar D. et al., 2022; Momsen A.-M.H. et al., 2022).

Таким образом, распространенность данной группы заболеваний в Российской Федерации и высокий процент инвалидизации населения обуславливают социальную значимость рассеянного склероза, следовательно, необходимость разработки и внедрения эффективных комплексов реабилитации с использованием индивидуального подхода к пациентам.

Помимо этого, изучение прогностических факторов восстановления двигательной функции, нарушенной на фоне РС, даст возможность провести оптимизацию процесса реабилитации, уточнить критерии отбора больных для конкретных видов реабилитационных мероприятий, перейти к разработкам более

эффективных реабилитационных программ с индивидуальным подходом, а выявление изменений со стороны функционального статуса головного мозга на ранних этапах после проведения курса реабилитационных мероприятий с большей точностью поможет оценить их эффективность.

## 1.2 Современные методы реабилитации пациентов с рассеянным склерозом

Рассеянный склероз – медленно прогрессирующее заболевание, применение медикаментозной терапии при котором может замедлить клиническое ухудшение, однако большая часть пациентов, тем не менее, останется со сформированным неврологическим дефицитом различной степени выраженности, в том числе с мышечной слабостью, спазмами, атаксией, сенсорными нарушениями, дисфагией, когнитивной дисфункцией и психоэмоциональными нарушениями (Duan H. et al., 2023).

Морфологической основой проведения активной реабилитации является нейропластичность, существование которой было предсказано еще в 1960-х годах (Bach-y-Rita P. et al., 1969). Нейропластичность – это способность нервной ткани к структурно-функциональной перестройке, наступающей после ее повреждения (Кадыков А.С. и соавт., 2019).

Широко обсуждаются и до сих пор остаются противоречивыми механизмы нейропластичности у пациентов с РС, в том числе и на фоне невозможности однозначно трактовать функциональные изменения головного мозга как адаптивные или дезадаптивные (Курушина О.В. и соавт., 2022).

Современный подход к реабилитации направлен на восстановление адекватного функционирования пациента, а не на борьбу с конкретным заболеванием (Finlayson M. et al., 2023).

Согласно Клиническим рекомендациям (2022) в Российской Федерации также рекомендовано проводить комплексную реабилитацию с мультидисциплинарным подходом. К основным доменам (точкам приложения)

реабилитационных мероприятий при рассеянном склерозе относят нарушения функционирования тела, ограничения дневной активности и нарушения участия в социальной жизни общества (Ghaidar D. et al., 2022).

Обсуждается разработка алгоритмов для разделения пациентов с рассеянным склерозом на функциональные подклассы в зависимости от их индивидуальных потребностей (Кузьминова Т.А. и соавт, 2023).

Реабилитационная терапия как правило включает в себя комбинацию адаптированной лечебно-физической терапии и специфические физиотерапевтические программы, повышающие уровень функциональной активности и независимости, а также качество жизни пациентов с РС (Marcu F.M. et al., 2024).

Установлено, что применение многокомпонентных тренировок у таких пациентов не только улучшает качество жизни пациентов и восстанавливает их ходьбу и равновесие, но и снижает усталость, степень выраженности депрессии, а также пространственную память (Du L. et al., 2024).

Физические упражнения являются самым доступным и наименее затратным методом реабилитации (Рябов С.А. и соавт., 2022). Активно разрабатываются новые комплексы упражнений, направленные на коррекцию отдельных двигательных нарушений у пациентов с РС, в том числе изменений ортопедического спектра (Ясинская Я.К., 2023).

Подходы к применяемым комплексам упражнений могут быть различными, причем по данным исследования B.J. Loyd et al., (2022) не было выявлено статистически значимых различий по результатам эффективности применения стандартных силовых тренировок и упражнений, прицельно направленных на восстановление баланса, при этом у всех пациентов определялось улучшение функционального статуса по сравнению с состоянием до лечения.

Описано применение прогрессивных тренировок мощности с отягощением, направленных на восстановление ходьбы и баланса при РС (Воинова К.В. и соавт., 2021), при этом отмечалось увеличение скорости ходьбы на короткие расстояния,

что может быть объяснено положительным влиянием отягощения на скорость развития силы мышечного сокращения (Макшаков Г.С. и соавт., 2023).

Применение тренировок с сопротивлением для восстановления функции верхних конечностей описано в настоящее время носит ограниченный характер и описано в малом количестве исследований (Grange E. et al., 2022).

Формат проведения тренировок может представлять собой как классические тренировки в зале под руководством инструктора, так и аквааэробику (Hao Z. et al., 2022). В связи с пандемией COVID-19 и длительными эпидемиологическими ограничениями особенную значимость приобрели телемедицинские технологии, в том числе и применение дистанционной нейрореабилитации с ежедневным мониторингом за техникой выполнения упражнений и объемом выполняемой программы (Krett J.D. et al., 2024).

По данным исследования Д.О. Шабалиной (2023) у пациентов с РС после месячного курса дистанционной реабилитации были выявлены улучшения по основным показателям функциональных шкал (Берга, динамического индекса ходьбы, тестов на 25 шагов и с 9 колышками), что свидетельствует об улучшении функций ходьбы, равновесия и мелкой моторики кисти.

Современные технологии оптимизации классической двигательной терапии широко варьируют от технологически наименее затратных до требующих применения специализированных устройств.

Применение роботизированных устройств позволяет обеспечить дополнительную поддержку в осуществлении механических движений у пациентов с рассеянным склерозом, в том числе и сформировать достаточное количество повторений упражнения с одинаковой амплитудой и частотой, с доказанными положительными результатами по развитию и восстановлению двигательных функций, а также увеличению мышечной силы (Mannella K. et al., 2022).

К новым методикам относят применение компьютеризированных стабилометрических комплексов с биологической обратной связью. Было выявлено, что внедрение БОС в реабилитационную программу значимо улучшает

функции равновесия и ходьбы у пациентов с незначительным снижением мобильности (EDSS 0,5-2,0), а также восстанавливает двигательный стереотип (Костенко Е.В. и соавт., 2020). Применение систем БОС в совокупности с ритмической транскраниальной магнитной стимуляцией в сочетании с дифференцированной нейропсихологической коррекцией также продемонстрировало высокую эффективность для восстановления функции верхних и нижних конечностей, ходьбы, постурального контроля, а также стабилизации нейропсихологических характеристик (Буняк А.Г. и соавт., 2023).

Применение систем виртуальной реальности позволяет осуществлять высокоинтенсивные тренировки с вовлечением мультисенсорного компонента, что отвечает принципам современной нейрореабилитации и повышает обратную связь в ответ на выполнение задания по сравнению с классической кинезиотерапией (Truijen S. et al., 2022). В дополнение к этому, наличие мгновенной обратной связи повышает приверженность пациентов к проводимой реабилитации, а также компенсирует нейропсихологический дефицит и активирует процессы нейропластиичности (Castellano-Aguilera A. et al., 2022).

Также системы виртуальной реальности возможно использовать и в качестве перспективного компонента когнитивной нейрореабилитации, однако данный вопрос требует проведения дополнительных исследований (Москвина Е.Ю. и соавт., 2022). Тем не менее, по данным обзора Ю.Е. Коржовой и соавт., (2023) применение систем виртуальной реальности призвано обеспечивать высокую мотивацию пациентов и приверженность реабилитационным мероприятиям, а также снижение восприятия физической нагрузки во время тренировок. Положительное влияние комбинации тредмилл-тренировок с системами виртуальной реальности описано в исследовании I. Galperin et al., (2023). Авторами было выявлено не только увеличение скорости ходьбы (отмечавшееся и у пациентов основной группы), но и улучшение прохождения символьно-цифрового теста, снижение показателей депрессии и улучшение внимания.

Современные технологии активно внедряются и в тренировку функции верхней конечности у пациентов, проходивших домашнюю реабилитацию верхней

конечности с применением системы виртуальной реальности, определялось не только статистически значимое улучшение функции ведущей руки, но и высокая приверженность к проведению тренировок (Kamm C.P. et al., 2023).

В обзоре G.A. Albanese et al., (2024) широко представлены различные роботизированные системы реабилитации верхних конечностей у пациентов с рассеянным склерозом, в том числе дополненные системами виртуальной реальности, однако применение данных систем носит ограниченный характер у пациентов с нарушениями знания и двоением в глазах, а также с наличием слабости или онемений в верхних конечностях.

По данным M. Bonnano et al., (2024) применение роботизированной системы «E-GO» у пациентов с нарушением ходьбы на фоне РС привело к статистически значимому уменьшению проявления спастичности в нижних конечностях, а также увеличению дальности и скорости ходьбы, а также восстановлению баланса.

По данным обзора K. Kiyono et al., (2024), эффективность робот-ассистированных систем в настоящее время носит ограниченный характер и невысокую статистическую достоверность с отсутствием убедительного доказательского эффекта.

Когнитивная реабилитация при РС является не менее актуальным направлением, направленным на восстановление утраченной когнитивной функции или запуск механизмов, направленных на ее компенсацию (Longley W.A., 2022). Предпринимаются попытки объединить когнитивную и двигательную реабилитацию в единый протокол, направленный на комплексное восстановление пациентов с рассеянным склерозом (Feinstein A. et al., 2023).

Тем не менее, все вышеупомянутые исследования проводились на малых группах, потому применение вышеописанных методик в качестве традиционного способа нейрореабилитации остается ограниченным.

К методикам нейростимулирующей и антиспастической терапии относятся физиотерапия, неинвазивная стимуляция и применение антиспастической медикаментозной терапии (Talanki Manjunatha R. et al., 2022). При этом рецидивирующее и прогрессирующее течение рассеянного склероза (в том числе и

спастичности) приводит к необходимости создания особенной тактики ведения таких пациентов, отличающейся от тактики редукции спастической симптоматики у пациентов с другими причинами возникновения спазмов (Chan A., Silván C.V., 2022).

Применение физиотерапевтического лечения обеспечивает формирование компенсаторного механического ответа на нейропластические изменения, предупреждает развитие контрактур и восстанавливает тонус опорно-двигательного аппарата (Khan F. et al., 2019). В исследовании G.M. Kyriakatis, P.M. Lykou et al., (2023) установлено, что применение комбинации физических упражнений и физиотерапии оказывает положительное влияние на степень выраженности депрессивных симптомов у пациентов с РС.

Применение метода гипербарической оксигенации (ГБО) в комплексной терапии пациентов с рассеянным склерозом остается ограниченным и требует дополнительного изучения (Brichetto G. et al., 2022).

По данным исследования Г.В. Звягина и соавт., (2023), в котором ретроспективно оценивали влияние ГБО (в составе комплексной терапии) с участием 550 пациентов с рассеянным склерозом, методика признана целесообразной и перспективной в связи с ее положительным влиянием на общее состояние пациентов, улучшением двигательной функции, уменьшением расстройств координации и ощущения скованности при спастических парезах.

Неинвазивная стимуляция мозга, транскраниальная ненаправленная магнитная стимуляция и транскраниальная направленная магнитная стимуляция широко используются в нейрореабилитации и исследованиях нейропластичности из-за их способности индуцировать изменения в нейрональной проводимости (Zhang X. et al., 2022).

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – развивающаяся методика нейрореабилитации, к задачам которой относят дополнительную активацию ключевых компенсаторных зон или затормаживание зон патологической мозговой активности (Jannati A. et al., 2023). Применение ТМС у пациентов с рассеянным склерозом позволяет уменьшить проявления спастичности, ограничить степень

выраженности усталости и болевого синдрома (Zhou X. et al., 2022). Также ТМС применяют для коррекции когнитивных нарушений у пациентов с данным заболеванием (Забирова А.Х. и соавт., 2023).

По данным C.W. Swanson et al., (2023), у пациентов с РС и нарушением мобильности (с ограничением вращения вокруг своей оси) истончена моторная кора, а также снижено ограничение ингибиторной активности по данным ТМС. Также описана латерализация импульсов в левую гемисферу как возможный адаптивный механизм.

К электрической стимуляции относят функциональную электрическую стимуляцию (ФЭС) и чрескожную электростимуляцию периферической нервной системы (ЧЭПНС) (Karamian B.A. и соавт., 2022).

По данным обзора Е.А. Гурьяновой и соавт., (2020), ФЭС является доказанным и эффективным реабилитационным инструментом, оказывающим положительное влияние на восстановление двигательного стереотипа ходьбы, мобильность, снижение спастичности и восстановление мышечного тонуса. Практическое позитивное влияние ФЭС и особенности применения методики у пациентов с РС описаны в исследовании К.А. Петрушанской и соавт., (2022). Установлено, что электростимуляция может быть эффективным и безопасным способом уменьшения болей на фоне РС (Wu F. et al., 2023).

К перспективным методикам периферической нейростимуляции относят применение стимуляторов-экзоскелетов, в т.ч. систему REINFORCE, сочетающую в себе функциональную электростимуляцию мышц нижних конечностей и чрескожную электрическую стимуляцию (Wu F. et al., 2023).

Транслингвальная нейростимуляция, применяемая для широкого спектра хронических неврологических заболеваний, у пациентов с рассеянным склерозом описана в ограниченном количестве исследований и требует дополнительного изучения, а также разработки оптимальных доз и программ применения (Анпилогова К.С. и соавт., 2021; Kirby E.D. et al., 2023).

У пациентов с выраженным трепором на фоне РС описано применение хирургических методик в сочетании с инвазивной глубокой стимуляцией

головного мозга (в т.ч. базальных ядер), однако предпочтение отдается неинвазивным методикам (Ghosh R. et al., 2022).

Несмотря на широкий арсенал современных реабилитационных методик, объем и характер реабилитации определяются индивидуально в зависимости от реабилитационного потенциала пациента, при этом конкретные рекомендации по дозированию процедур отсутствуют (Corrini C. et al., 2023).

В целом не сформированы ключевые подходы к реабилитации, учитывающие особенности нейропластических процессов, происходящих в том числе на фоне рассеянного склероза. Отсутствует доказательная база с описанием конкретных клинических преимуществ используемых методик, не выявлены ключевые точки потенциального приложения нейрореабилитации с учетом современной нейроанатомии и нейрофизиологии. Это также обуславливает необходимость дальнейшего изучения функциональных изменений головного мозга после реабилитации.

### 1.3 Нелучевые методы диагностики рассеянного склероза и оценки эффективности нейрореабилитации

Диагноз РС может быть установлен на основании интеграции клинических, лабораторных и радиологических признаков очагового поражения ЦНС с наличием диссеминации в пространстве и во времени с использованием актуальных критериев МакДональда в редакции от 2017 г., после исключения других диагнозов со схожими клиническими проявлениями (Bellanca C.M. et al., 2024).

В связи с многообразием неврологических нарушений при РС в клинической практике для функциональной оценки общего состояния пациентов используется шкала EDSS (расширенная шкала оценки степени инвалидизации), где по отдельности оцениваются зрительные, стволовые, пирамидные, мозжечковые, сенсорные функции, функции тазовых органов, когнитивные функции и степень амбулаторности (самостоятельного передвижения), причем 0 баллов выставляется

при отсутствии двигательных нарушений, 10 баллов – при грубом нарушении функции, в конечном результате выставленные баллы суммируются с применением специализированного калькулятора (Kurtzke J.F., 1983). По полученным результатам пациенты ранжируются от низкой степени функциональных нарушений (<4,5 б., способны ходить без какой-либо помощи, полностью мобильны) до умеренной (5-6,5 б.) и острой (7-10 б., не могут пройти больше 5 метров без помощи). Также данная шкала высокоэффективна при оценке степени реабилитации пациентов или прогрессирования заболевания (Клинические рекомендации, 2022).

В настоящее время разработано множество клинических инструментов и шкал, с помощью которых можно выявить прогрессию и остроту течения заболевания, включая воспалительный и нейродегенеративный компоненты, установить степень эффективности лечения и наличие ответа на него (Pardo G. et al., 2022).

Для оценки функционального статуса пациентов рутинно используются следующие тесты:

- тест с двадцатью пятью шагами (наиболее распространенный в практике в связи с простотой использования, описана его корреляция с неврологическим дефицитом по шкале EDSS) (Kalinowski A. et al., 2022);

- тест с шестиминутной ходьбой (один из ключевых тестов, позволяющих оценить функциональный статус, ответ на лечение и получить прогностические данные) (Matos Casano H.A., Anjum F., 2024); в настоящее время активно проводится с использованием современных цифровых технологий;

- TUG-тест (для оценки базовой мобильности, первично использовался для оценки результатов лечения, цель теста – измерить время, необходимое для подъема пациента из кресла с двумя подлокотниками, прохождения им дистанции в три метра, поворота и возвращения к исходному положению); высоко коррелирует со шкалой одышки Борга и степенью выраженности усталости (Sanchez-Ruiz R. et al., 2024);

- тест с девятью колышками и отверстиями (оценка функции верхней конечности, может проводиться отдельно для доминантной и недоминантной руки) (Moreno-Morente G. et al., 2022);

- символично-цифровой модальный тест (SDMT, оценка скорости мышления, время проведения не превышает 5 минут, респонденту предлагается сопоставить цифры и предложенные геометрические фигуры (Gajewski B. et al., 2024);

- PASAT-тест (тест на аудиторное внимание, пациентам предлагается сопоставлять пальцы по команде) (Castrogiovanni N. et al., 2023);

В шкалу комплексной функциональной оценки рассеянного склероза (MSFC), предложенной национальным обществом РС в 1994 г., входят тесты с ходьбой на 25 шагов, тест с девятью колышками и PASAT-тест для оценки когнитивного статуса. Общее время проведения тестирования не превышает двадцать минут, результаты тестов в конце суммируются (Pardo G. et al., 2022). Тем не менее, данная шкала в клинической практике используется реже, чем баллы EDSS.

Дополнительно в качестве субъективной методики активно используют опросники – MSQOL-54 (расширенный опросник SF-36 с включением специфических вопросов, характерных для течения рассеянного склероза) (Giordano A. и др., 2023), MFIS-5 (для оценки слабости), SF-36 (оценка качества жизни) (Wasem J. et al., 2024).

В качестве первой комплексной методики оценки состояния пациента в динамике выступает предложенная в 2009 г. система NEDA, включающая в себя клинические данные (отсутствие обострений, отсутствие клинической прогрессии) и результаты МРТ (отсутствие прогрессии очагов на Т2-ВИ, отсутствие контрастного усиления, отсутствия уменьшения объема вещества мозга) (Newsome S.D. et al., 2023).

В настоящее время и по данным наиболее актуальных клинических рекомендаций, для оценки динамического и комплексного состояния пациента рекомендовано использовать шкалу EDSS-плюс, включающую в себя показатели EDSS, теста на 25 шагов, а также теста с девятью колышками (Tiu V.E. et al., 2023).

Отдельного внимания заслуживают современные цифровые системы оценки состояния пациентов и прогностические инструменты. Первым валидизированным инструментом считается шкала MSPT (Multiple Sclerosis Performance Test), разработанная в 2014 г. и включающая в себя опросник «мое здоровье», тест на 25 шагов, тест с девятью колышками на каждую руку, тест на контрастную чувствительность и тест на скорость мышления (Rao S.M. et al., 2022). Параллельно была разработана скрининговая система по прогнозированию степени функциональных нарушений.

Для оценки функции верхних конечностей предложено использовать цифровой тест щипка, высоко коррелирующий с результатами теста с девятью колышками (Graves J.S. et al., 2023).

В 2015 г. была создана система прогнозирования прогрессии (Tolley C. et al., 2020), а в 2018г. – мобильное приложение «FLOODLIGHT» для самостоятельной оценки функционального статуса пациентов (Rinderknecht M.D. et al., 2023). Аналогичным функционалом обладает онлайн-опросник MsProDiscuss, на заполнение которого необходимо от одной до четырех минут, при этом инструмент обладает высокой прогностической точностью у пациентов с различными типами течения РС (Ziemssen T. et al., 2022).

М.С. Матросовой и соавт., (2023) было предложено использовать объединенный клинический показатель тестов на 25 шагов, SDMT и теста с девятью колышками (на обе руки) для оценки более вероятного типа течения РС у пациента в конкретный момент времени.

Из современных технологий обращает на себя внимание оценка двигательных навыков верхних конечностей у пациентов с РС с помощью компьютерной кинетической системы, исследованная И.Е. Шумаковым и соавт., (2023). Методика, в отличие от теста с девятью колышками, позволяет оценить не только время, затраченное на выполнение задания, но и другие двигательные метрики, более полно характеризующие особенности локомоторного дефицита верхней конечности у пациентов.

Также предлагается использование систем виртуальной реальности для первичной и посттерапевтической оценки когнитивного статуса пациентов с РС в связи с возможным получением расширенных представлений о функционировании головного мозга при использовании компьютерных технологий (Hsu W.-Y. et al., 2023).

Лабораторные анализы в диагностике РС чаще носят вспомогательный характер. Золотым стандартом выявления секреции интракальмального иммуноглобулина, свидетельствующего о воспалительном характере заболевания, является определение олигоклональных антител в ликворе (Hegen H. et al., 2023).

В качестве прогностических критериев течения РС предлагается оценка уровня олигоклональных групп и хрящевого гликопротеина CHI3L1\YKL-40) (Kim J.-S., 2023). Определение уровня легких цепей нейрофиламента предлагается использовать в качестве потенциального маркера прогрессирования РС (Meier S. et al., 2023). Исследования S. Brune et al., (2022) также подтвердили повышение уровня легких цепей нейрофиламентов в ликворе у пациентов с клинической прогрессией рассеянного склероза. Также описана роль повышения каликреина 6 в качестве маркера активности заболевания, снижения уровня CNDP1 (carnosine dipeptidase 1), LINGO1 (leucine rich repeat and Immunoglobin-like domain-containing protein 1), MAG (myelin associated glycoprotein) и MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein), и разделения первично прогрессирующего и рецидивирующе-ремиттирующего РС на основании уровней CNDP1, APLP1 (amyloid beta precursor like protein 1) и OLFM1 (olfactomedin 1) (Wurtz L.I. et al., 2024).

Ограничения в исследованиях, по мнению В.М. Алифировой и соавт., (2022), могут быть вызваны в том числе и отсутствием единой стратегии оценки прогностической силы маркеров, а также не определено единое событие, лежащее в основе анализа.

Предпринимались попытки оценивать эффективность реабилитационных программ в том числе и с помощью измерения лабораторных показателей. A. Giordano et al., (2022) описали BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) в качестве ключевого маркера синаптической пластичности и последующего восстановления

двигательного статуса, а также мутации в рецепторе NTRK2 (Neurotrophic-Tyrosine Kinase-2).

В исследовании B. Ptaszek et al., (2022) не было выявлено статистически значимых различий между уровнями биомаркеров до и после проведения криотерапии всего тела как у пациентов с РС, так и у здоровых добровольцев.

A. Amato и соавт., (2024) выявили снижение общего уровня липидов, лактатдегидрогеназы и холестерина после аэробных тренировок, а также повышение уровня остеокальцина и витамина D.

S.C. Rosenkranz et al., (2023) предложили разделить все биомаркеры на изменяющие течение заболевания, механистические и выявляющие проведенную манипуляцию (зависящие от ее частоты и интенсивности).

Возможность использования оптической когерентной томографии (ОКТ) в качестве биомаркера РС или для инструмента проведения дифференциальной диагностики между ним и другими заболеваниями спектра оптического неврита активно обсуждается (Najafi A. et al., 2023; Cortese R. et al., 2023). У пациентов с РС, по данным ОКТ, определяется снижение плотности сосудов в сетчатке по сравнению со здоровыми добровольцами (Mohammadi S. et al., 2023). Также возможно применение ОКТ для выявления прогрессирования заболевания на ранних стадиях (Chalkias I.-N. et al., 2022).

Таким образом, данные клинических обследований в настоящее время играют ключевую роль в постановке диагноза рассеянного склероза, а также являются единственным способом оценки ответа эффективности на проведенные реабилитационные мероприятия.

Нелучевые методы диагностики носят вспомогательный характер, в том числе ограничена их роль в качестве выявления возможных предикторов прогрессирования заболевания и реабилитационного потенциала пациентов.

## 1.4 Лучевые методы диагностики рассеянного склероза и оценки результатов проведенной нейрореабилитации

### Компьютерная томография

Низкая чувствительность и специфичность компьютерной томографии (КТ) по сравнению с низкопольной МРТ в выявлении очагов демиелинизации была доказана еще в исследованиях 1980-х годов (Reese L. et al., 1986). В исследовательских работах того времени рекомендовано применение внутривенного контрастирования, что облегчает выявление очагов демиелинизации пониженной плотности, а также зоны повреждения ГЭБ, характеризующиеся изменением контрастирования тканей головного мозга (Barrett L. et al., 1985).

Таким образом, самым важным параклиническим инструментом, позволяющим установить диагноз рассеянного склероза, стала МРТ (Rocca M.A. et al., 2023).

### Классическая магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография – это самая чувствительная инструментальная методика по обнаружению патологических очагов в структуре вещества головного и спинного мозга при РС, МРТ так же является эффективным инструментом для исключения других заболеваний (Filippi M. et al., 2023). С тех пор, как МРТ была впервые включена в критерии МакДональда в 2001 году, диагностические критерии регулярно пересматриваются и модифицируются с целью облегчения их использования без потери чувствительности и специфичности (Filippi M. et al., 2024).

Для повышения чувствительности и специфичности при оценке результатов МРТ используются критерии MAGNIMS, устанавливающие количество очагов в веществе головного мозга, необходимых для подтверждения заболевания, их

локализацию, а также саму корректную технологию проведения обследования (De Stefano N. et al., 2022).

В связи с широким внедрением в клиническую практику Т1-ВИ с малой толщиной среза и последующим проведением трехмерной морфометрии, исследователями предлагается применение корректных параметров времени инверсии и времени релаксации с целью получения оптимального качества изображений (Rebsamen M. et al., 2024).

Связь между клиническими нарушениями и рутинными показателями МРТ при рассеянном склерозе (основанными на Т2-ВИ и атрофии) слабая, что требует разработки количественных МРТ-показателей, более чувствительных и специфичных к связанному с заболеванием микроструктурному повреждению (York E.N. et al., 2022).

Введение контрастного препарата при выполнении МРТ, по данным О.В. Водяновой и соавт., (2023), проводится при первичной постановке диагноза, первичной оценке очагов при уже установленном диагнозе, а также для определения степени активности заболевания и оценки диссеминации очагов во времени как для первичного исследования, так и для контроля за течением заболевания на фоне терапии. При этом применение контрастирования при отсутствии очагов на Т2-ВИ нецелесообразно. M. Rebsamen et al., (2023) предложили использование трехмерной морфометрии с контрастным усилением и автоматической сегментацией очагов для разделения пациентов с первично прогрессирующим и рецидивирующе-ремиттирующим типом течения РС.

Количественная трехмерная визуализация переходных состояний (QTI) – новый тип импульсной последовательности, разработанный для оценки постконтрастных изображений (Cho E. et al., 2024). Применение методики у пациентов с РС позволило выявить меньшее укорочение Т1 в очагах без убедительного накопления контрастного препарата по сравнению с достоверно накапливающими контрастный препарат очагами и большее укорочение Т1 по сравнению с неизмененным белым веществом, что свидетельствует о нарушении

целостности гематоэнцефалического барьера и позволяет выявить медленно прогрессирующую дегенерацию (Donatelli G. et al., 2023).

В качестве маркера дифференциальной диагностики РС также было предложено использование симптома «центральной вены» в очагах, что позволяет отличить рассеянный склероз от группы заболеваний, схожих с оптикомиелитом, воспалительными васкулопатиями и мигренями (La Rosa F. et al., 2022). Это также подтверждается результатами исследования Е.А. Потемкиной, И.А. Турчинской и соавт., (2024). При этом необходимо количественное достижение порогового значения очагов с центральной веной не менее 45% от общего количества очагов.

Для оценки степени нейродегенерации активно используются методики количественного обсчета объема головного мозга в процентном соотношении.

Установлено, что у пациентов с РС по сравнению со здоровыми добровольцами определяется атрофия лимбических структур, объясняющая нарушения их когнитивного и эмоционального статуса (Abuaf A.F. et al., 2022).

R. Bonacchi et al., (2022) выявили, что предикторами большего снижения баллов по шкале EDSS у пациентов с рассеянным склерозом являются уменьшение объема спинального серого вещества и глубоких отделов мозга, снижение объема мозга, снижение объема кортикального серого вещества, снижение общего объема серого вещества, а также 1-4 долек мозжечка и червя и ствола и большой объем поражения серого вещества спинного мозга и ствола. В качестве предикторов снижения когнитивной функции были предложены: большой объем вовлечения субратенториального белого вещества и верхних ножек мозжечка, снижение объема мозга, таламусов и базальных ганглиев, общего объема серого вещества, VIII дольки мозжечка и II ножки мозга.

L.S. Molina Galindo et al., (2024) выявили изменения структурной коннективности у пациентов с депрессивными симптомами на фоне РС с помощью проведения кортикальной морфометрии. Использовать Т1-ВИ с малой толщиной среза в качестве субстрата для автоматического обсчета структурной коннективности в рутинной практике было предложено E. Chen et al., (2023). Установлено, что степень атрофии коры серого вещества коррелирует со степенью

демиелинизации в соответствующих регионах белого вещества (Bussas M. et al., 2022).

Также Т1-ВИ с малой толщиной среза активно используется для нейронавигации в планировании будущего инвазивного лечения, в т.ч. методик глубокой стимуляции мозга. Установлено, что у пациентов с трепором на фоне РС усиление коннективности во вспомогательных моторных зонах позитивно коррелирует с подавлением проявлений трепора, тогда как повышение коннективности в первичной моторной коре характеризуется негативной корреляцией (Wong J.K. et al., 2022).

К одной из ключевых современных количественных МР-методик относят Т1-релаксометрию, измеряющую время восстановления продольной намагниченности возбужденных спинов в тканях, что характеризует целостность микро- и макроструктурных компонентов ткани (Ladopoulos T. et al., 2022).

M. Vaneskova et al., (2022) оценивали трехмерные изотропные Т1-релаксометрические карты у пациентов с различными типами рассеянного склероза. Было установлено, что у пациентов с ранним и прогрессирующим РС определяется перивентрикулярный градиент Т1-релаксации, причем количественные значения на релаксометрических картах более стойко коррелируют со степенью функциональных нарушений, чем показатели объема пораженного белого вещества.

Перспективной методикой является МР-анализ миелина, основанный на том, что время Т2-релаксации воды зависит от физического размера окружения молекулы – когда вода полностью ограничена, она демонстрирует более короткое время Т2-релаксации (Ma Y.-J. et al., 2022). Визуализация эффекта переноса намагниченности используется для оценки степени миелинизации нервных волокон и повреждения тканей посредством установления взаимоотношений между свободными молекулами воды и ЦНС-макромолекулами, такими как липиды и миелин (Kolind S. et al., 2022). Соотношение переноса намагниченности – это полуколичественная методика оценки эффекта переноса и его изменений в

миелине и аксональном компоненте, основанная на процентной разнице между сигналом с и без пульсации на фоне сатурации (York E.N. et al., 2022).

Изменения у пациентов с рассеянным склерозом с использованием данной группы импульсных последовательностей описаны в исследованиях (Kitzler H.H. et al., 2022; Khormi I. et al., 2023; Moazamian D. et al., 2024).

### Магнитно-резонансная трактография

В спектре анатомической коннективности нейрональные участки связаны физически, обычно посредством белого вещества проводящих трактов, проходящих между регионами (Rubinov M., Sporns O., 2010). Среди всех методов визуализации главную роль здесь играет применение диффузионно-тензорной томографии (ДТ-МРТ). Открытая в 1994 Bassier и соавт., ДТ-МРТ – методика МРТ, которая позволяет измерить макроскопическую аксональную организацию в тканях нервной системы.

Диффузионная магнитно-резонансная томография – группа методик, чувствительных к сигналам, полученным от свободного движения молекул воды в тканях (Santos L.A. et al., 2023). Информация о диффузивности вещества может быть конвертирована в фракционную анизотропию – шкалу, варьирующую от 0 до 1, которая является чувствительным методом измерения микроструктурной организации, но не специфической для конкретного типа патологии (Ranzenberger L.R. et al., 2024). Методы трактографии определяют субдоминантное направление диффузии на каждом изображении, позволяя отобразить анатомические связи в дальнейшем, но их применение ограничено на участках с частичным перекрестом проводящих путей белого вещества (Liu L. et al., 2022).

J. Bao и соавт. (2022) доказали, что ДТ-МРТ позволяет с большей точностью выявить изменения головного мозга у пациентов с РС на микроструктурном уровне, в том числе и в регионах, кажущихся неизмененными по данным рутинной МРТ. C.W. Weijden и соавт. (2022) описали достоверные различия между сигнальными характеристиками очагов демиелинизации, окружающего их

вещества и нормального вещества головного мозга, причем изменения в окружающем веществе могут соответствовать Валлеровской дегенерации.

Применение ДТ-МРТ в том числе актуально и для выявления пациентов с малым неврологическим дефицитом по сравнению со здоровыми добровольцами (Krzyżak A.T. et al., 2024).

При оценке состояния пирамидных трактов у пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом А.Н. Пешкиным и соавт., (2024) было выявлено уменьшение объемов трактов у пациентов с EDSS>3 баллов, асимметрия показателей диффузионно-тензорных изображений, а также уменьшение объемов пирамидных трактов на клинически интактной стороне. Также была выявлена корреляция между снижением КФА и уменьшением длины пирамидного тракта и нарастанием пирамидного дефицита, между КФА и длительностью течения РС.

A. Alshehri et al., (2022) выявили статистически значимое повышение показателей средней, радиальной и аксиальной диффузивности со снижением ФА от всей массы белого вещества у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим типом течения РС, причем со степенью функциональных нарушений коррелировали средняя и радиальная диффузивность всего белого вещества и аксиальная диффузивность в очагах демиелинизации. В последующих исследованиях было установлено, что в динамике у пациентов с РС определяется снижение диффузивности белого вещества в динамике и повышение ФА, была выявлена корреляция между слабостью и аксиальной и средней диффузивностью, тогда как КФА негативно коррелировал с баллами по EDSS (Alshehri A. et al., 2024).

Установлено, что у здоровых добровольцев показатели ФА и радиальной диффузивности в таламусах ниже, чем у пациентов с РС. Напротив, аксиальная диффузивность в таламусах и ФА в хвостатых ядрах у пациентов с РС ниже, чем в норме (Amiri M. et al., 2023).

У пациентов с тремором на фоне РС были выявлены изменения показателей дт-МРТ в правом нижнем продольном пучке и левом кортико-спинальном тракте, при этом стойкую корреляцию со степенью выраженности тремора

продемонстрировали левый медиальный пучок и мозолистое тело (Bayoumi A. et al., 2023).

У пациентов с нарушением скорости обработки информации на фоне РС были выявлены изменения ФА в правом нижнем продольном пучке, больших и малых щипцах, аксиальной диффузивности в правом крючковидном пучке, ФА в правом кортикоспинальном тракте и левом верхнем продольном пучке. Также клинические проявления были связаны со степенью атрофии коры островков и объемом правого и левого таламусов (Chylińska M. et al., 2023).

Микроструктурные изменения со стороны оптических трактов, мозолистого тела и задних отделов лучистого венца на фоне РС (преимущественно ФА и радиальной диффузивности) коррелируют с латентностью соматосенсорных вызванных потенциалов (Hamann J. et al., 2022).

D. Jakimovski et al., (2023) выявили корреляцию между атрофией серого и белого вещества и различными уровнями биомаркеров, в т.ч. связали повышение уровня глиального фибриллярного кислотного белка с риском обострения РС и будущими повреждениями ЦНС, в том числе изменениями показателей при проведении количественного обсчета МР-трактографии.

По данным других авторов, изменения коэффициента фракционной анизотропии белого вещества в области поясной извилины, продольных пучков, лучистого венца были прогностически связаны с моторным дефицитом, а изменения в лобной и височной коре – с когнитивным дефицитом (Lopez-Soley E. et al., 2023). В качестве прогностического маркера когнитивного дефицита также предлагается использовать изменения количественных показателей ДТ-МРТ со стороны свода головного мозга (Koenig K.A. et al., 2024).

Применение ДТ-МРТ позволяет провести дифференциальную диагностику между РС и другими заболеваниями спектра оптического миелита (Kim M. et al., 2024), а также между различными типами течения РС (Oladosu O. et al., 2022).

J. Stulík et al., (2022) выявили корреляцию между изменениями параметров дт-МРТ и конверсией клинически изолированного синдрома РС в клинически

манифестирующий РС, предложив использовать данную методику в сочетании с волюметрией в качестве прогностического фактора.

Новая технология ДТ-МРТ (неврально-ориентированная дисперсия и плотностные изображения – NODDI) – это многокомпонентная модель, разработанная Zhang et al., (2012), которая позволяет высчитать более специфические показатели, такие как плотность нервного волокна, ориентацию молекул водорода в нем и количественное содержание ликвора, что демонстрирует большую специфичность и чувствительность у пациентов с нейродегенеративными процессами по сравнению с традиционной ДТ-МРТ (Zhang H. et al., 2012; Caranova M. et al., 2023).

A.L. Wenger et al., (2023) выявили отличия между пациентами с РС и здоровыми добровольцами по параметрам глобальной структурной коннективности, причем все изменения коррелировали с результатами символьно-цифрового тестирования, при этом модулярность продемонстрировала обратную корреляцию со скоростью обработки информации у пациентов).

Также предпринимались попытки разделить пациентов с различными типами течения РС по изменениям параметров их структурной коннективности. Выявлены статистически значимые отличия между рецидивирующе-ремиттирующим и первично прогрессирующим типом, а также между первичной и вторичной прогрессией (Barile B. et al., 2022).

J. Huang et al., (2023) выявили, что у пациентов с РС определяется повышение ИКД от очагов демиелинизации со снижением ФА от них. Исследование было дополнено оценкой нарушений амид-протонного переноса: у пациентов с РС показатели на 3.5 ppm повышались по сравнению со здоровыми добровольцами, причем эти изменения позитивно коррелировали с уровнем легких цепей нейрофиламентов в сыворотке, а степень проявления заболевания – негативно коррелировала с ФА.

## Функциональная магнитно-резонансная томография

Функциональный дефицит при РС не всегда может быть полностью объяснен повреждением мозговых структур, также коррелируя с функциональными нарушениями в сетях головного мозга и нарушением взаимоотношений между ними (Schoonheim M.M., Filippi M., 2012). Физической основой функциональной магнитно-резонансной томографии (BOLD) является отображение изменений гемодинамики в различных функционально активных участках головного мозга через изменение соотношения оксигемоглобин\дезоксигемоглобин, в результате чего происходит повышение гомогенности магнитного поля и усиление МР-сигнала на T2\*-ВИ серии изображений (Frangou P., Clarke W.T., 2022). Данная методика позволяет выявлять не только моторные и\или сенсорные зоны коры и подкорковых структур, но и определять характер и степень их реорганизации, а также оценивать региональную или глобальную коннективность (Moghimi P. et al., 2022).

Функциональная МРТ с двигательной парадигмой, как правило, требует активного участия функционально дестабилизированного пациента в исследовании и связано с конкретным единичным заданием, которое может не вызывать активацию всех зон интереса, даже если моторная функция осуществляется пассивно (при участии ассистента или МР-совместимого робота-ассистента) (Acar F. et al., 2023).

Функциональная МРТ покоя (resting state, РС-фМРТ) – методика функциональной визуализации, позволяющий изучать и обнаруживать функциональные связи между различными участками мозга (Bailes S.M. et al., 2023). Название «МРТ покоя» отображает состояние пациента во время проведения данного исследования, которое обусловлено отсутствием каких-либо заданий и стимулов, таким образом, пациент пребывает в спокойном расслабленном состоянии, в отличие от фМРТ с активной парадигмой, когда пациента просят повторять какое-либо действие с определенной периодичностью. Отсутствие заданий делает РС-фМРТ мощным инструментом, позволяющим выявить

функциональные связи в том числе у тех пациентов, которые не могут по каким-либо причинам выполнить задания или даже осознать их.

Возможности РС-фМРТ и ограничения классической МРТ были описаны Carter и соавт. в 2012 г. Во-первых, РС-фМРТ возможно применять у любых пациентов вне зависимости от степени их когнитивной сохранности или дисфункции. Во-вторых, фМРТ, основанная на выполнении заданий, обычно выявляет только специфические участки активации, участвующие в выполнении задания. К примеру, при выполнении определенных двигательных парадигм не выявляется комбинация нарушений в других функционально связанных зонах, которые не участвуют в конкретном процессе. Наконец, РС-фМРТ предоставляет информацию о временных связях между регионами, тогда как классическая фМРТ отображает очень мало временной информации.

Функциональная коннективность – взаимодействие между временными сериями нейрональной активации которое, в отличие от анатомической коннективности, может выявляться между парами анатомически не связанных участков (Parsons N. et al., 2022).

Существуют различные подходы к оценке функциональной коннективности. Так, X. Liang et al., (2023) изучали карты двумерной aALLF в корреляции с толщиной коры. Было установлено, что у пациентов с РС определяется большее количество изменений ФК при применении указанной методики, в т.ч. повышение показателей со стороны нижних отделов правой лобной доли и снижение ФК правой парacentральной дольки, средней поясной коры и правой средней височной коры.

На фоне РС повышается внутримозжечковая коннективность во вторичном двигательном модуле, снижается функциональная коннективность между мозжечковыми двигательными модулями и ассоциативной корой головного мозга (Yang Y. et al., 2023).

Описаны изменения динамической функциональной коннективности у пациентов с когнитивными нарушениями на фоне РС (Broeders T.A.A. et al., 2024).

А.Г. Труфанов и соавт., (2023) выявили различия в функциональной коннективности у пациентов с различными типами течения РС: так, у пациентов с вторично-прогрессирующим РС по сравнению с рецидивирующе-ремиттирующим РС определялось качественное и количественное уменьшение коннективности между таламусами и другими структурами головного мозга, а также снижение параметров связанности левой гиппокампальной формации и правого миндалевидного комплекса.

При оценке низкоуровневой корреляции ФК методом «скользящего окна» на фоне рассеянного склероза было выявлено ограничение динамической коннективности между большей частью субталамических регионов и связанных с ними лобно-теменно-затылочными регионами (Carotenuto A. et al., 2023). В то же время у пациентов с РС повышалась статическая функциональная коннективность между всеми таламическими субрегионами и кортико-субкортикальными регионами. Ограничение коннективности предположительно связывают с попытками таламической сети сохранить стабильные функциональные связи, а повышение – с дезадаптивными механизмами. Также было установлено, что ограничение временных характеристик в сети пассивного режима работы мозга в динамике связано с прогностическим ухудшением клинического течения РС по моторному компоненту, а изменения в предклине – по когнитивному статусу (Rocca M.A. et al., 2024).

A. Bartnik и соавт. (2023) установили, что у пациентов с РС функциональные изменения в сетях, вовлеченных в обеспечение высшей нервной деятельности (сеть пассивного режима работы мозга, центральная исполнительная сеть, лобно-теменная сеть правой гемисфера), в большей степени коррелируют со структурными нарушениями на фоне демиелинизации, чем нарушения коннективности в зрительных и сенсомоторных сетях.

Отдельными авторами предлагается одномоментная оценка структурной и функциональной коннективности для динамической оценки прогрессирования заболевания (Bhattacharyya P.K. et al., 2023). Установлено, что энтропия (показатель теории сетевого контроля) обратно коррелирует с объемом

демиелинизации и энергией передачи, и это увеличенная энергия передачи связана со степенью функциональных нарушений, вызванных РС (Tozlu C. et al., 2023).

При этом другими авторами предлагается не выделять РС в отдельную группу причин нарушения функциональной коннективности, т.к. аналогичные изменения определяются и при других причинах функциональных нарушений головного мозга, например, при инсульте, а паттерн изменений коннектома позволяет на этапе машинного анализа отличить таких пациентов от здоровых добровольцев (Weber S. et al., 2022).

Также изучается возможность оценки функциональной коннективности не в связке регион-регион, а для нескольких регионов одновременно – т.н. коннективности высокого порядка (Hindriks R. et al., 2024).

За последние три года в зарубежной литературе представлено небольшое количество исследований, посвященных изменениям фМРТ покоя у пациентов с рассеянным склерозом после реабилитации. По данным отечественных публикаций, подобные исследования не проводились.

M.R. Wachowski et al., (2024) описали ослабление связанности между сенсомоторной сетью и СОЗ у пациентов с РС после аэробной моторной реабилитации. Также снизились показатель графа кластеринга и пиковые значения коннективности в контралатеральной первичной моторной коре.

S.E. Prouskas et al., (2022) выявили, что у пациентов с РС без признаков улучшений после когнитивной реабилитации (тренировок на повышение внимания) была усиlena связанность между СПРРМ и СОЗ, при этом сравнение проводилось как со здоровыми добровольцами, так и с пациентами с положительным ответом на лечение.

Пациенты, проходившие антиспастическое лечение, продемонстрировали повышение глобальной коннективности в коннектоме (при оценке показателей фМРТ покоя), снижение ФК в двигательных зонах и изменения связанности между левой гемисферой мозжечка и корковыми структурами (Gajofatto A. et al., 2023). У пациентов, получавших натализумаб, было выявлено снижение коннективности в левой орбитофронтальной коре, передней поясной коре и орбитофронтальной

корковой сети в динамике, тогда как у пациентов, не получавших данный препарат, было выявлено повышение ФК в левой извилине Гешля и правой верхней лобной извилине (Corrêa D.G. et al., 2023).

Также проводятся исследования по оценке изменений коннектома у пациентов с РС после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток до и после проведения высокодозной иммуносупрессивной терапии (Потемкина Е.А. и соавт., 2024).

Сложность оценки результатов фМРТ и их неоднородность обусловлена в том числе и тем, что рассеянный склероз характеризуется хроническим и продолжающимся повреждением тканей, сопровождающим процесс нейропластичности, таким образом, реактивные изменения сетей головного мозга после нейрореабилитации постоянно сопровождаются ответом на воспаление и нейродегенерацию. Определение, изменение какого элемента структурных или функциональных сетей головного мозга отображает влияние заболевания и какие из этих эффектов являются компенсаторными, является весьма затруднительным без понимания того, какой эффект лежит в основе базового функционирования моторных или когнитивных механизмов.

Продолжаются исследования, направленные на потенциальное применение фМРТп в качестве маркера нейропластичности у пациентов с рассеянным склерозом после реабилитации, при этом отсутствуют работы, целью которых является изучение общих закономерностей, лежащих в основе функциональной перестройки коннектома после проведенных мероприятий. Описанные изменения зачастую носят разнонаправленный характер, также в литературе в малом количестве представлены исследования, комплексно изучающие перестройку коннектома после реабилитации как со стороны показателей графов (структурной коннективности по данным фМРТ покоя), так и с оценкой изменений межрегиональных функциональных связей.

Продолжающий рост распространенности рассеянного склероза и хронизация его течения с последующей инвалидацией пациентов, преимущественное поражение им молодых лиц трудоспособного возраста, высокие

затраты как на обеспечение пациентов РС необходимыми лекарственными препаратами, так и на осуществление реабилитации, обуславливают высокую социально-экономическую значимость данного заболевания.

Несмотря на активную разработку новых терапевтических подходов к больным с рассеянным склерозом, а также внедрение телемедицинских технологий и современных компьютеризированных систем в реабилитацию пациентов с РС, результаты реабилитации до сих пор зачастую носят ограниченный характер, что объясняет необходимость внедрения новых подходов к реабилитационным мероприятиям, основанным на современных представлениях о нейропластичности.

Среди методик, позволяющих неинвазивно изучить функциональные изменения головного мозга, широко применяется функциональная магнитно-резонансная томография, в том числе и в состоянии покоя. Разнообразие подходов к трактовке ее результатов с возможностью оценки различных статических и динамических показателей, с одной стороны, позволяет всесторонне изучить состояние сетей и узлов головного мозга, с другой стороны – вносит значительные противоречия и неоднородность в результаты проведенных исследований.

Функциональная МРТ покоя может использоваться в том числе и для выявления изменений головного мозга после реабилитации, однако в настоящее время ее роль в таких исследованиях ограничена в том числе и со сложностью разделения изменений коннектома на адаптивные на фоне заболевания, адаптивные на фоне реабилитации, а также дезадаптивные на фоне заболевания.

Комплексный подход к оценке выявленных изменений после реабилитации, основанный на изучении пациентов с различным спектром нарушений мобильности на фоне рассеянного склероза, может позволить выявить общие закономерности нейропластичности, лежащие в основе клинического ответа на проведенное лечение, а также определить ключевые точки воздействия для разработки последующих реабилитационных подходов и выбора оптимальных методик восстановления функционального статуса таких пациентов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Общая характеристика обследованных пациентов

Согласно «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (Приказ МР РФ № 266 от 19.06.2003 г.), а также в соответствии с Декларацией Всемирной Медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (Хельсинки, 2000), все участники исследования получали подробную памятку подписывали добровольное информированное согласие. Также в соответствии с законодательством РФ были соблюдены права пациентов на сохранение конфиденциальности личных и медицинских данных.

В исследовании приняли участие 74 пациента, из них 39 с рецидивирующе-ремиттирующим типом РС и 35 здоровых добровольцев. Средний возраст пациентов с РС составил 41,4 года ( $\pm 10,49$  лет), здоровых добровольцев – 42,3 года ( $\pm 10,58$  лет).

Распределение пациентов с РС по полу отображено на рисунке 1.

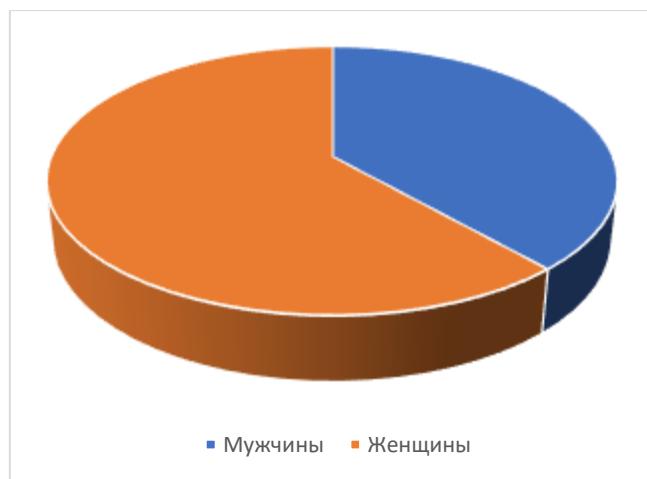


Рисунок 1 – Распределение пациентов с рассеянным склерозом по полу

Распределение здоровых добровольцев по полу отображено на рисунке 2.

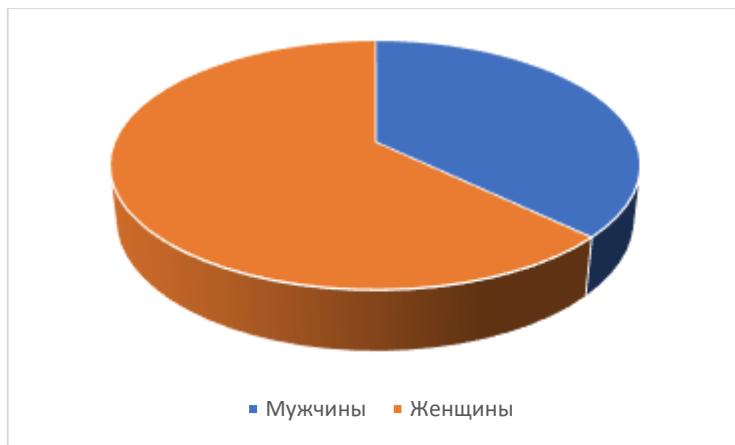


Рисунок 2 – Распределение здоровых добровольцев по полу

В обеих группах преобладали женщины.

Диагноз «рецидивирующее-ремиттирующий тип РС» устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения «Рассеянный склероз» от 13.07.2022 г. врачом-неврологом, также клиницист подтверждал наличие фазы ремиссии на момент поступления, отсутствие клинических обострений во время госпитализации, проводил первичную и контрольную оценку клинико-неврологического статуса.

Магнитно-резонансная томография на всех этапах проводилась на базе кабинета МРТ пол. №68, входящей в структурные подразделения ГБ №40.

Комплексная стационарная реабилитация длительностью 35 дней проходила на отделениях медицинской реабилитации 1 и 2 ГБ №40 Курортного района г. Сестрорецка (Санкт-Петербург) по индивидуальному восстановительному плану с учетом коррекции сопутствующей патологии. (<https://www.gb40.ru>).

Критерии включения в исследование представлены ниже:

- наличие подписанного информированного согласия; также во время исследования пациенты имели возможность получать всю информацию о ходе исследования;
- верифицированный неврологом рассеянный склероз;
- рецидивирующее-ремиттирующий тип заболевания;
- степень нарушения мобильности: 1,5-6,5 баллов по EDSS с преимущественным поражением двигательной системы;

- возраст старше 18 лет;

Критерии исключения:

- невозможность проведения МРТ в связи с наличием абсолютных противопоказаний;
- клинически верифицированный рецидив рассеянного склероза (в т.ч. на этапе проходящего стационарного лечения);
- прогрессирующий тип течения РС;
- наличие структурных и функциональных изменений головного мозга, потенциально искажающих полученные данные фМРТ покоя (опухоли, сосудистые аномалии, перенесенные ушибы и оперативные вмешательства на головном мозге).

Также пациенты исключались из исследования во время его проведения, если изъявили желание прекратить участие в исследовании, если при проведении МРТ были выявлены значимые артефакты, затрудняющие интерпретацию полученных данных (артефакты искажения магнитного поля от несъемных зубных имплантатов), а также если выписывались до завершения запланированного объема восстановительного лечения (госпитализация менее 4 недель, до 80%).

Диссертационное исследование было проведено с согласия Экспертного Совета по Этике при СПб ГБУЗ «Городская больница №40» (выписка из протокола заседания №223 от 29.09.2022 г.).

## 2.2 Клинико-неврологические методы обследования, применяемое

### восстановительное лечение

1. Клинический осмотр пациентов проводился врачом-неврологом, обученным обследованию с применением шкалы EDSS.

2. Степень функциональных нарушений на фоне РС определялась с использованием EDSS (Expand Disability Status scale) в баллах, где 0 характеризует

полную функциональную сохранность, 10 – полное отсутствие мобильности. Средний показатель по шкале EDSS составил 4,5 балла ( $\pm 1,0$ ).

Повторное определение баллов по шкале EDSS после курса реабилитации проводилось с целью исключения обострения РС.

3. Для определения уровня двигательных функций пациентов в динамике до и после реабилитации использовали следующие неврологические тесты:

- тест на 25 шагов (с результатом в секундах); в среднем – 12,7 секунд ( $\pm 2,7$ );
- тест на ходьбу в течение 2 и 6 минут (с дальностью в метрах); в среднем – 115,7 $\pm$ 11,4 м и 335,3 $\pm$ 35 м соответственно;

4. Для оценки равновесия у пациентов использовали следующие тесты:

- тест «встань и иди» (с результатом в секундах); в среднем – 15,7 $\pm$ 4,0 секунды;
- тест четырех квадратов (с результатом в секундах); в среднем – 14,9 $\pm$ 1,9 секунд;
- шкала равновесия Берга (в баллах, где 0-20 баллов характеризуют высокий риск падения, 41-56 баллов – низкий риск падения); в среднем – 47,2 $\pm$ 2,2 балла;

5. Для оценки функции верхних конечностей использовали тест с девятью колышками на правую и на левую руку (в секундах, с двумя повторениями, с определением среднего результата); в среднем на правую руку – 28,5 $\pm$ 1,9 секунд; в среднем на левую руку – 35,2 $\pm$ 3,2 секунды;

6. Для определения когнитивного статуса пациентов использовали следующие шкалы:

- шкала MoCa (Монреальская когнитивная шкала в баллах, где 0-9 баллов характеризуют тяжелую степень когнитивных нарушений, 28-30 баллов - норму); в среднем – 25,9 $\pm$ 0,5 балла;
- тест MMSE (на деменцию, в баллах, где 0-10 баллов характеризуют тяжелую деменцию, 28-30 баллов – полную сохранность когнитивных функций); в среднем – 28,8 $\pm$ 0,25 балла;
- тест символьно-цифрового кодирования (SDMT) (в баллах за 90 секунд, где норма для пожилых – не менее 45 баллов); в среднем – 37,8 $\pm$ 2,5 балла;

7. В качестве субъективных опросников применяли следующие шкалы:

- шкала MFIS (модифицированная шкала влияния усталости) (в баллах от 0 до 84, где 0 – полное отсутствие усталости); в среднем –  $33,0 \pm 3,5$  балла;
- шкала HADS (шкала тревожности и депрессии, отдельно по подкатегориям в баллах, где 0-7 – отсутствие тревоги\депрессии, более 11 – клинически выраженная тревога\депрессия); в среднем – 6 $\pm$ 0,8 баллов для тревоги, 5,9 $\pm$ 0,8 баллов для депрессии;
- опросник MSQOL-54 (индивидуальная оценка качества жизни, в баллах); в среднем 62,7 $\pm$ 4,3 баллов для физического статуса, 65,6 $\pm$ 3,5 баллов для ментального статуса.

8. После прохождения комплексного клинико-неврологического обследования пациенты отправлялись на реабилитацию продолжительностью 35 дней. Направление, объем и интенсивность реабилитационных мероприятий определяла мультидисциплинарная команда по индивидуальному плану с учетом реабилитационных потребностей и ограничений каждого пациента. В среднем курс реабилитации включал порядка 200 процедур, в том числе лечебную физическую культуру, прохождение антиспастического массажа, занятия на специализированных тренажерах, водолечение и другие методики физиотерапии (с целью коррекции сопутствующей патологии), а также роботизированную механотерапию и выполнение упражнений на стабиллоплатформе с системой биологической обратной связи.

9. Здоровые добровольцы (сотрудники ГБУЗ №40) проходили осмотр невролога в рамках профилактического осмотра.

### 2.3 Методики магнитно-резонансного исследования

В ходе исследования использовался высокопольный томограф Siemens «Magnetom Avanto» (1,5Тл), оснащенный стандартным набором катушек, в т.ч. головной катушкой «Head Matrix A Tim Coil» (12 каналов). Все пациенты с

подтвержденным диагнозом проходили МРТ по оптимизированному протоколу трижды: в день поступления (до начала восстановительного лечения), сразу после окончания реабилитации (в течение 3-5 дней) и в отсроченном периоде (через 30-35 дней после выписки).

МРТ у здоровых добровольцев из группы контроля проводилась один раз, с учетом циркадных ритмов (по возможности).

Процедура проходила в рутинном положении лежа на спине, со стандартной центровкой на переносицу. Для исключения двигательных артефактов и артефактов неоднородности магнитного поля на первичном этапе использовали стандартную визуальную оценку каждой проведенной импульсной последовательности (ИП), при необходимости программу повторяли.

В качестве стандартного протокола сканирования, направленного на оценку состояния головного мозга (в т.ч. локализацию и количество очагов демиелинизации), а также исключение других возможных причин структурных изменений головного мозга использовался набор импульсных последовательностей и плоскостей сканирования, учитывающий в т.ч. современные рекомендации MAGNIMS по обследованию пациентов с РС:

- 1) автоматический локализер в трех плоскостях с использованием системы автоматической центровки срезов (протокол DOT), стандартные ориентиры включали в себя ключ и валик мозолистого тела и центральную борозду;
- 2) Т2-ВИ в аксиальной плоскости (для оценки состояния структур головного мозга, исключения сопутствующей патологии и артефактов инородности магнитного поля, влияющих на качество полученных МР-данных (Таблица 1));

Таблица 1 – Параметры импульсной последовательности Т2-ВИ в аксиальной плоскости

Время сканирования	1:50 мин.
Геометрия	FoV – 208x230 мм (матрица 305x448), 27 срезов, толщина среза - 5 мм, угол поворота - 150°
Временные параметры	TR – 5010 мс, TE – 78 мс

3) T1-MPRAGE в аксиальной плоскости, с высоким разрешением и последующей реконструкцией в других плоскостях (в качестве анатомической базы для последующей автоматической постпроцессинговой сегментации головного мозга, а также для оценки степени выраженности кортикальной атрофии и расширения внутренних ликворных пространств (Таблица 2));

Таблица 2 – Параметры импульсной последовательности T1-MPRAGE в аксиальной плоскости

Время сканирования	4:49 мин.
Геометрия	FoV – 208x256 мм (матрица 208x256), 176 срезов, толщина среза - 1 мм, угол поворота - 8°
Временные параметры	TR – 2200 мс, TE – 3,1 мс, TI – 900 мс

4) T2-spc-dark-fluid в сагittalной плоскости, с высоким разрешением и последующей реконструкцией в других плоскостях (SE-последовательность с применением инверсии-восстановления (с подавлением сигнала от ликвора) для оценки локализации, количества, размеров и структуры очагов головного мозга, в том числе очагов демиелинизации при рассеянном склерозе. Высокая контрастность данной последовательности для серого и белого вещества позволяет также оценить юкстакортикальные очаги демиелинизации (Таблица 3).

В отличие от классической FLAIR-ИП применяемая импульсная последовательность обладает большей контрастностью по отношению к инфратенториальным структурам и позволяет оценить очаги, локализованные в том числе в верхних отделах шейного сегмента спинного мозга.

Таблица 3 – Параметры импульсной последовательности T2-spc-dark-fluid в сагиттальной плоскости

Время сканирования	6:15 мин.
Геометрия	FoV – 218x256 мм (матрица 220x256), 192 среза, толщина среза - 1 мм, угол поворота - 120°
Временные параметры	TR – 5000 мс, TE – 331 мс, TI – 1800 мс

5) BOLD в аксиальной плоскости (для оценки функциональных изменений головного мозга в покое) (Таблица 4).

В физической основе данной последовательности лежит разница между степенью намагниченности оксигенированного и дезоксигенированного гемоглобина, таким образом нейрональная активность головного мозга оценивалась косвенно на основании гемодинамики.

Таблица 4 – Параметры импульсной последовательности BOLD в аксиальной плоскости

Время сканирования	4:50 мин.
Геометрия	FoV – 192x192 мм (матрица 64x64), 23 среза, толщина среза – 5,0 мм, количество повторений - 80
Временные параметры	TR – 3500 мс, TE – 50 мс

6) В качестве сопутствующей импульсной последовательности, направленной на оценку изменений магнитного поля и его картирование, применяли стандартную ИП GRE Field Mapping в аксиальной плоскости (Таблица 5).

Таблица 5 – Параметры импульсной последовательности GRE Field Mapping в аксиальной плоскости

Время сканирования	0:55
Геометрия	FoV – 192x192 мм (матрица 64x64), 36 срезов, толщина среза – 3,0 мм
Временные параметры	TR – 450 мс, TE – 9,5 мс

На основании современных критерий MAGNIMS, проведение внутривенного контрастирования пациентом с установленным диагнозом РС при отсутствии клинических признаков прогрессирования заболевания не показано.

Таким образом, адаптированный протокол МР-сканирования позволяет за короткое время получить полную информацию о структурном и функциональном состоянии головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом.

## 2.4 Методы предварительной обработки данных

Для оптимизации качества полученных МР-данных в нашем исследовании использовали программное обеспечение Conn release 22.v2407 (Nieto-Castanon A., Whitfield-Gabrieli S., 2022) и SPM 12.7771 (Penny W.D., Friston K.J., 2011) на базе MatLab.

Математическая обработка данных в формате NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) осуществлялась после предварительной конвертации изображений из формата DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine). Для каждого субъекта вручную обозначали структурные данные, данные функциональной МРТ в динамике, а также данные картирования поля (field map), необходимые для последующей автоматической сегментации.

На этапе формирования гипотезы разделяли всех пациентов и здоровых добровольцев в подгруппы, а также определяли состояние для каждого сканирования (нулевая точка для всех обследуемых, контроль 1 или контроль 2).

«Сырые» данные фМРТ обычно подвержены влиянию двигательных артефактов, пространственных и временных искажений, связанных с особенностями протокола проведения фМРТ, а также неизбежному влиянию физиологических и другим ненейронных эффектов на полученный сигнал BOLD-последовательности. В связи с повсеместностью таких явлений существует стандартный протокол, включающий серию процедур, направленных на устранение или ограничения влияния таких факторов.

На первом этапе препроцессинга проводили автоматическую перестройку и развертку данных фМРТ на базе SPM12 (Anderson et al., 2001). В качестве эталонного образца выбиралось первое изображение в серии, далее происходила корегистрация оставшихся сканов и пересчет их математических показателей (уровня интенсивности сигнала) с учетом установленного нулевого образца. Эталонный образец дополнительно использовался для автоматической коррекции двигательных артефактов – встроенный программный пакет рассчитывал поле

деформации по нулевому параметру с последующим нивелированием выявленных искажений восприимчивости.

Временные несовпадения между различными сканами, связанные с особенностями сбора данных при фМРТ, исправлялись с использованием SPM12 срезово-временной коррекции с выявлением срединного времени каждого сбора данных и коррекцией по нему (Henson и et al., 1999).

Пороговыми критериями пространственных несовпадений выступали стандартные смещения кадров на  $>0,9$  мм от шести контрольных точек в предустановленной рамке или колебания сигналов на  $>5$  у.е. (согласно базовым настройкам используемого программного пакета, с дополнительной статистической оценкой и установленным доверительным интервалом средней строгости,  $p<0,05$ ).

Автоматическая интерполяция исследуемых структурных и функциональных данных в стандартное MNI-пространство позволила в фоновом режиме разделить серое и белое вещество, а также наружные и внутренние ликворные пространства с использованием унифицированной сегментации и нормализации SPM 12 (Ashburner J., Friston K.J., 2005). В ходе данной процедуры происходило итеративное разделение тканей на основании задних тканевых вероятностных карт (TMPs), выстроенных на базисе значений интенсивности референтных функциональных и анатомических изображений с последующей регистрацией уровня их сигнала. Эталонными образцами в ходе данного исследования оставались необработанные T1-MPRAGE-ВИ и усредненные BOLD-сканы соответственно.

Для повышения точности статистической обработки полученных данных происходила стандартизация размеров томограмм до 180x216x180 мм с формированием изотропных вокселей объемом 2 мм для функциональных сканов и 1 мм для анатомических сканов соответственно.

В связи с высокой чувствительностью функциональных данных к шуму, последним этапом выступало размытие полученных преобразованных сканов по

Гауссу (8 керн., 50% интенсивности) с целью повышения соотношения сигнал\шум.

Несмотря на проведенный препроцессинг, BOLD-сигнал до сих пор часто остается подверженным влиянию шумов или не-нейрональных изменений на основании комбинации физиологических, внешних или индивидуальных двигательных артефактов. В связи с этим далее проводили уменьшение степени выраженности шумов на полученных функциональных сканах.

В автоматическом режиме выявляли факторы, оказывающие потенциальное влияние на качество полученного МР-сигнала, далее проводилось селективное удаление их из каждого вокселя и для каждого субъекта на каждом сканировании с использованием регрессии по методу наименьших квадратов. К таким факторам относили шум от белого вещества и ликвороодержащих зон (Behzadi Y., Restom K., 2007), возможные перемещения субъекта в пространстве (Friston K. J., Williams S., Howard R., 1996), проводили выявление выбросов сканирования или очистку (Power J.D. et al., 2014), постоянных и линейных эффектов сеанса первого порядка (Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A., 2012).

Для автоматической фильтрации был задан пороговый интервал частот в 0,008Гц-0,09Гц с последующим выбросом данных, не удовлетворяющих указанному критерию. Во время математического обсчета дополнительно использовались регрессия с последующим косинусным преобразованием (Hallquist M.N. et al., 2013).

На этапе индивидуальных обсчетов выстраивались карты на основе корреляции начальных значений (SBC), а также матрицы связности регионов интереса (RRS), характеризующие паттерны функциональной коннективности между 164 независимыми функциональными регионами и зонами интереса, выделенными с применением атласа Гарвард-Оксфорд.

Карты на основе корреляции начальных значений отображают уровень функциональной связи между выбранной зоной интереса и каждым вокселим\зоной головного мозга. Сила функциональной коннективности отображается с помощью преобразованных по Фишеру двумерных коэффициентов корреляции из

взвешенной общей линейной модели, определяемой индивидуально для каждой пары начальных и целевых областей, с последующим моделированием их связи на сериях данных BOLD.

Индивидуальные сканы взвешивались по сериям импульсов, характеризующих каждое экспериментальное состояние, связанное с каноническим гемодинамическим функциональным ответом (до реабилитации, после реабилитации, в отсроченный период после реабилитации) и корректировались на основании базового состояния.

Межгрупповой анализ проводился с использованием общей линейной модели (GLM). Для каждого отдельного voxelя определялась индивидуальная GLM: значения коннективности в данном voxelе на индивидуальном уровне принимались в качестве зависимых значений (один независимый образец на каждого субъекта и одно измерение на каждое экспериментальное состояние), а групповые или другие субъективные идентификаторы – в качестве независимых переменных.

## 2.5 Методики статистической обработки данных

В качестве основных инструментов статистического анализа использовали встроенные специализированные пакеты Conn release 22.v2407, а также расширенные пакеты Excel-Статистика (на базе Microsoft Office).

Был проведен как описательный, так и сравнительный статистический анализ данных.

Для описательной статистики, применяемой к оценке клинических изменений в динамике, использовали показатели среднего значения, стандартной ошибки, стандартного отклонения, а также уровень надежности (95%) с определением р-значения.

Гипотезы на уровне voxelей оценивались на базе Conn-Toolbox с применением многомерной параметрической статистики со случайными

эффектами для испытуемых и последующей выборочной оценкой ковариации по нескольким измерениям.

Результаты вычислялись на уровне отдельных кластеров (групп смежныхvoxелей) и основывались на параметрической статистике с применением гауссовской теории случайного поля. За пороговый уровень принимались значения  $p<0,001$  на уровне voxеля (без коррекции) и  $p\text{-FDR}<0,01$  для размера кластера. В качестве непараметрической методики обсчета использовался анализ перестановки\рандомизации с применением 1000 случайных повторений остаточной рандомизации, пороговые значения составляли соответственно  $p<0,01$  для  $p\text{-FDR}$  корректированной массы кластера,  $p<0,001$  для размера voxеля.

Для оценки межрегиональной коннективности (RRS, ROI-to-ROI) использовалась параметрическая одновариантная статистика с отображением связанности (Benjamini Y., Hochberg Y., 1995),  $p<0,05$  для  $p\text{-FDR}$  корректированных значений.

В качестве метрик теории графов при оценке связей «регион-регион» (с  $p<0,05$ ) вычислялись глобальная и локальная эффективность, степень посредничества, степень близости узла, мера влияния вершины, эксцентризитет, ценность, общая длина пути, коэффициент кластеринга и степень вершины. Каждые параметры вычислялись отдельно для состояний в контрольных точках, сравнение с группой здоровых добровольцев проводилось только по выявленным регионам интереса.

В качестве статистических количественных параметров для оценки разницы между исследуемыми группами в автоматическом режиме вычислялся  $t$ -критерий Стьюдента (с установленным  $p<0,05$ ), а также количественное определение величины эффекта Т.

В связи с продолжающимися дискуссиями по разграничению сетей покоя головного мозга и входящих в них анатомических регионов, в рамках нашей работы для разделения использовался атлас Yeo 2011 с выделением 17 сетей покоя (Yeo B.T.T. et al., 2011).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Результаты традиционной магнитно-резонансной томографии

Из 74 пациентов МРТ была проведена 39 пациентам с рецидивирующе-ремиттирующим типом рассеянного склероза и 35 здоровым добровольцам: у одного пациента с РС были выявлены массивные артефакты от коронок, экранирующие структуры головного мозга, у одного здорового добровольца – гиперинтенсивный очаг в веществе головного мозга на Т2-ВИ. Они были исключены из научного анализа.

На структурных импульсных последовательностях у пациентов с РС были выявлены следующие изменения:

1. Очаги демиелинизации (Рисунок 3):

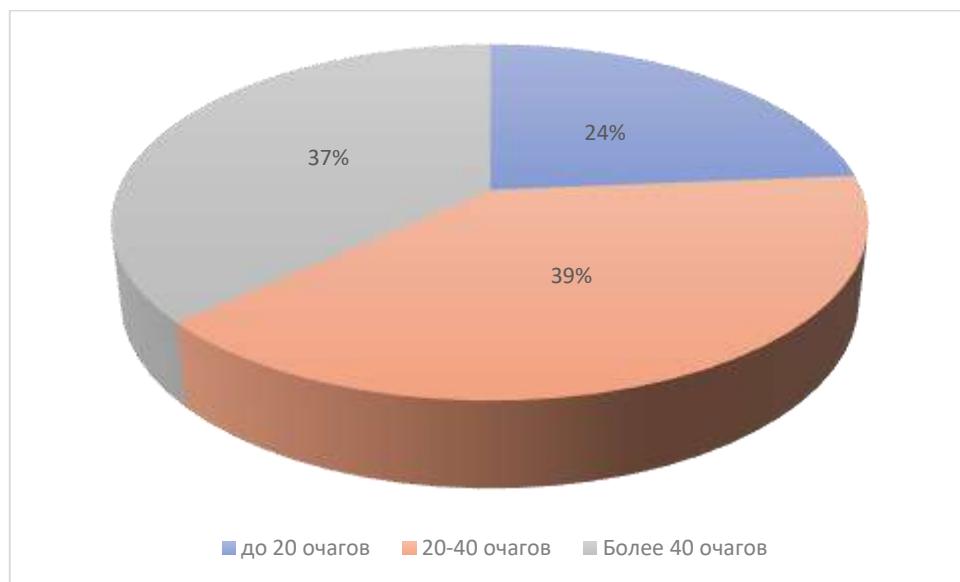


Рисунок 3 – Распределение пациентов по количеству очагов демиелинизации

Менее 10 очагов у пациентов выявлено не было, значимых отличий между количеством пациентов с 20-40 и более 40 очагов также выявлено не было (Рисунок 4-5).

При этом у всех пациентов ( $n=38$ ) были определены инфратенториальные очаги, тогда как очаги в видимых отделах спинного мозга выявлялись у 27(71%) пациентов.

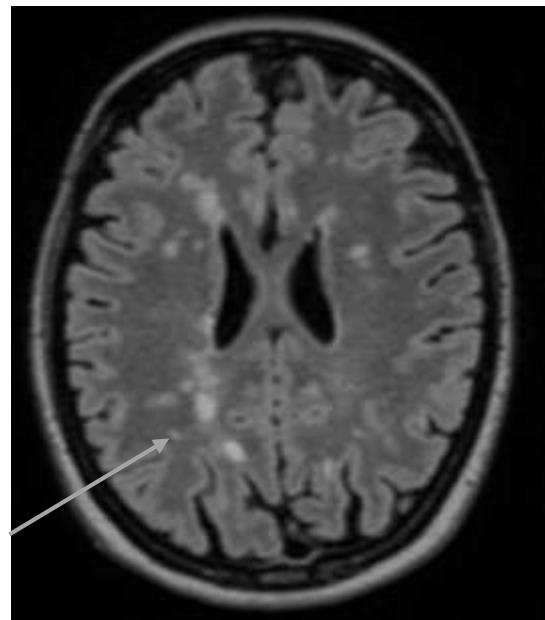


Рисунок 4 – Пациентка М., 47 лет, ИБ № 577753

Рецидивирующее-ремиттирующий тип рассеянного склероза, EDSS = 1,5.

На T2-spc-dark-fluid в аксиальной плоскости определяются гиперинтенсивные очаги в белом веществе (в т.ч. перивентрикулярно), выделены стрелкой.

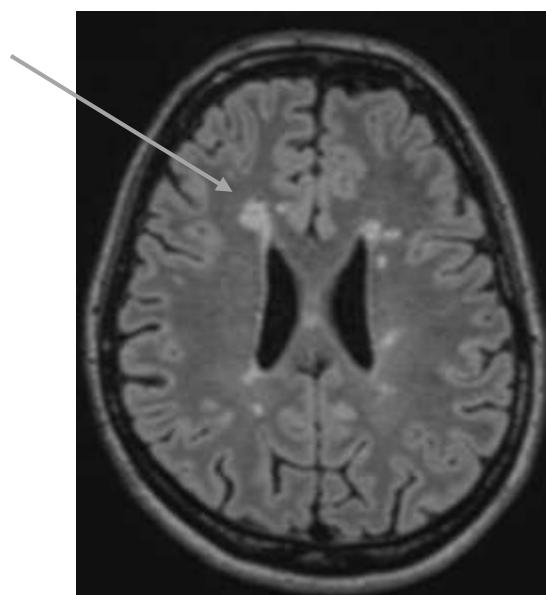


Рисунок 5 – Пациентка И., 42 года, ИБ № 875018

Рецидивирующее-ремиттирующий тип рассеянного склероза, EDSS = 6,5; рецидив во время госпитализации, исключена из исследования.

На T2-spc-dark-fluid в реконструированной аксиальной плоскости определяются гиперинтенсивные очаги в белом веществе (в т.ч. перивентрикулярно), выделены стрелкой. При сравнении пациенток М. и И. степень выраженности неврологического дефицита не зависела от количества очагов демиелинизации и их размеров.

## 2. Расширение наружных ликворных пространств.

Степень расширения наружных ликворных пространств и сопутствующая кортикальная атрофия оценивались на T2-ВИ и T1-MPRAGE по стандартной шкале GCA (Global Cortical Atrophy).

Распределение пациентов представлено на рисунке 6.

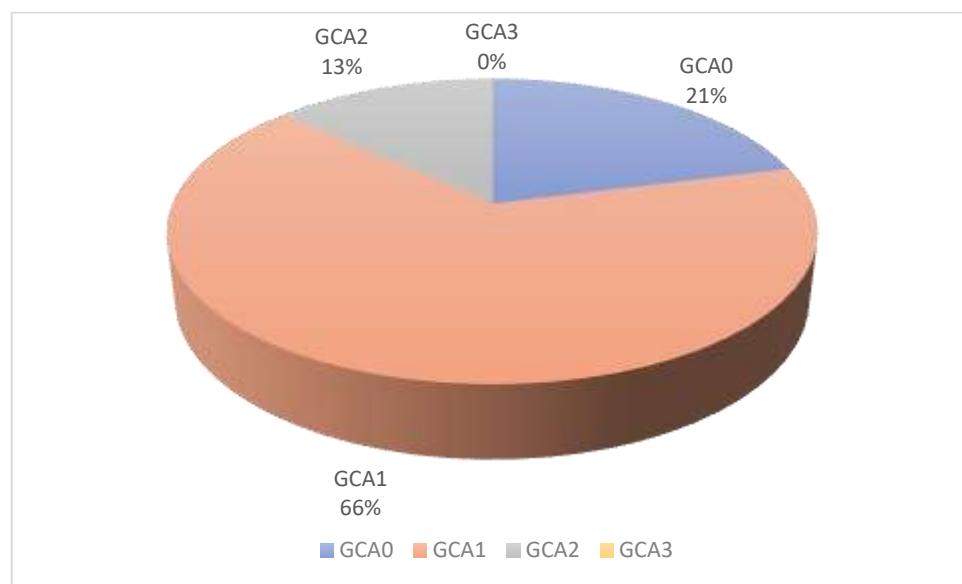


Рисунок 6 – Распределение пациентов по степени выраженности расширения наружных ликворных пространств

Как отображено на рисунке 6, пациенты с выраженной атрофией выявлены не были, преобладало незначительное расширение наружных ликворных пространств (у 65%), соответствующее GCA1.

Умеренное расширение наружных ликворных пространств продемонстрировано на рисунке 7.

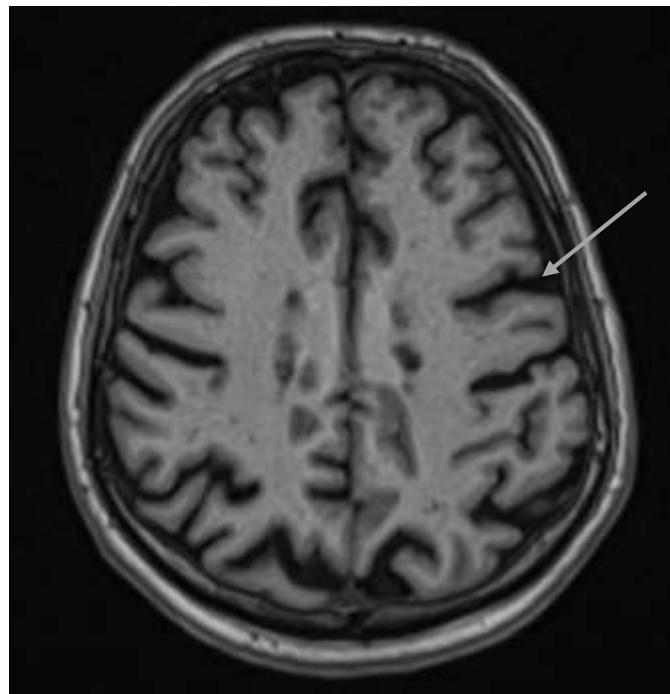


Рисунок 7 – Пациент Б., 56 лет, ИБ № 504738

Рецидивирующее-ремиттирующий тип рассеянного склероза, EDSS = 5,5.

На Т1-MPRAGE в аксиальной плоскости отображены проявления умеренно выраженного заместительного расширения наружных ликворных пространств с незначительной кортикалльной атрофией (GCA 2), стрелкой указано расширение борозды головного мозга, в т.ч. в глубоких отделах.

3. Расширение внутренних ликворных пространств (боковых желудочков по данным вентрикуло-краниального индекса 1, >26,4%) наблюдалось у 27 (71%) пациентов.

4. Признаки очагов в структуре зрительных нервов не были выявлены.

Таким образом, при выполнении структурной МРТ у всех пациентов были выявлены очаги демиелинизации супра- и инфратенториальной локализации в количестве более 10, при этом признаки значимой кортикалльной атрофии не были обнаружены.

Выполнение структурная МРТ позволило подтвердить диагноз рассеянного склероза, оценить степень выраженности атрофии головного мозга, коррелирующую со степенью выраженности неврологического дефицита (по данным исследователей), также при ее проведении из исследования были

исключены пациенты с артефактами, значимо искажающими качество полученных МР-снимков.

### 3.2 Результаты функциональной магнитно-резонансной томографии покоя с выбором регионов интереса и оценкой межрегиональной коннективности

Из 38 пациентов с рассеянным склерозом фМРТ покоя в двух временных точках была проведена 34 пациентам: у одной пациентки произошел рецидив рассеянного склероза во время госпитализации, трое пациентов отказались от продолжения реабилитации (курс составил менее 4 недель).

В таблице 6 отображены изменения головного мозга в первой контрольной точке у пациентов с использованием параметрического обсчета по теории рандомного поля.

Размер кластера соответствует разнице между размерами соответствующих связанных функциональных регионов на период после реабилитации и до проведенного лечения.

Увеличение размеров кластера (Т эффекта положительное) соответствует усилию функциональной связи между регионами, уменьшение размеров кластера (Т эффекта отрицательное) соответствует ослаблению коннективности.

Статистически значимыми считали кластеры с р-корректированным  $<0,01$  по FDR и FWE.

Таблица 6 – Динамика изменений SBC-показателей в первой контрольной точке с использованием параметрического обсчета

Регион интереса	Локализация кластера	Размер кластера	Т эффекта
Передняя мозжечковая сеть	Кора правых лобной и теменной покрышки, оперкулярная часть нижней правой лобной извилины	95	-8,5
Передняя мозжечковая сеть	Левая внутришпорная кора, левая язычная извилина	92	8,4
Треугольная часть левой нижней лобной извилины	Левая теменная долька, верхние отделы латеральной коры левой затылочной доли, предклинье	118	6,93

Регион интереса	Локализация кластера	Размер кластера	T эффекта
Задние отделы нижней левой височной извилины	Правая ножка мозжечка, регион 1	85	6,79
Височно-затылочные отделы нижней правой височной извилины	Верхние отделы латеральной коры правой затылочной доли	86	6,28
Задние отделы правой надкраевой извилины	Предклинье, верхняя правая теменная долька, правая и левая постцентральная кора	159	7,08
Передние отделы правой парагиппокампальной извилины	Предклинье, верхние отделы латеральной коры правой и левой затылочных долей	332	-9,93
Левый бледный шар	Левая височная покрышка, левая теменная покрышка	90	-6,0

Из таблицы 6 следует, после комплексной реабилитации у всех пациентов снизилась функциональная связанность между мозжечком и сенсорными структурами правой гемисфера, между левым бледным шаром и левой покрышкой, правой парагиппокампальной извилиной и сетью пассивного режима работы мозга, а также верхними зрительными регионами.

Выявлено усиление связанности между мозжечковой сетью и левой затылочной долей (и прилежащими отделами левой височной доли), левой нижней лобной извилиной и сенсомоторными структурами левой гемисфера, между регионами сети определения значимости и сети пассивного режима работы мозга. Также усилилась связанность между зрительными структурами правой височной доли и смежными отделами правой затылочной доли.

Для всех выявленных кластеров изменения функциональной коннективности использовали дополнительный непараметрический обсчет с использованием метода перестановки\рандомизации на 1000 моделируемых повторений (Таблица 7).

Обозначения соответствуют обозначениям в предыдущей таблице.

Статистически значимыми считали кластеры с р-корректированным  $<0,01$  по FDR и FWE.

Таблица 7 – Динамика изменений SBC-показателей в первой контрольной точке с использованием непараметрического обсчета

Регион интереса	Локализация кластера	Размер кластера	T эффекта
Языковая сеть, задние отделы верхней правой височной извилины	Предклинье, задние отделы поясной извилины, правая предцентральная извилина, верхние отделы латеральной коры правой затылочной доли	1348	7,64
Задние отделы правой надкраевой извилины	Предклинье, верхняя левая теменная долька, верхние отделы латеральной коры левой затылочной доли, правая пред- и постцентральная кора, в меньшей степени – правая верхняя теменная долька, левая постцентральная кора	1804	8,01
Передние отделы правой парагиппокампальной извилины	Предклинье, верхние отделы латеральной коры обеих затылочных долей	1028	-8,71

Из таблицы 7 следует, что при проведении математического моделирования на 1000 условных пациентов статистически значимым осталось снижение связанности между правой парагиппокампальной извилиной и предклиничем, а также повышение коннективности между задними отделами надкраевой извилины (региона, входящего в СОЗ) и СПРРМ, причем кластер повышенной связанности расширился и включил в себя дополнительно прилежащие сенсомоторные регионы. Также при применении моделирования статистически значимым ( $p<0,01$ ) стало усиление связанности между языковой сетью и структурами, локализованными в правой теменно-затылочной области.

Через 4 недели после завершения курса реабилитации было обследовано 23 пациента (Таблица 8-9). Обозначения соответствуют обозначениям в таблице 6.

Таблица 8 – Динамика изменений SBC-показателей через месяц после завершения реабилитации с использованием параметрического обсчета

Регион интереса	Локализация кластера	Размер кластера	T эффекта
Дорзальная сеть внимания, правая внутритеменная борозда	Полюс левой височной доли, левая лобная орбитальная кора	96	8,16
Задние отделы средней левой височной извилины	Полюс левой лобной доли	128	8,88

Регион интереса	Локализация кластера	Размер кластера	T эффекта
Задние отделы средней левой височной извилины	Левая ножка мозжечка, 1 и 2 регионы	96	9,29
Правый таламус	Правая угловая извилина, верхние отделы правой латеральной затылочной коры	200	9,69
Левый бледный шар	Верхние и нижние отделы латеральной коры правой затылочной доли	192	-11,66

Из таблицы 8 следует, что через месяц после завершения реабилитации у пациентов определяется снижение связанности между левым бледным шаром и структурами правой затылочной доли.

Сформировалось усиление связанности между правым таламусом и правой затылочной долей, между зрительными регионами левой височной извилины и левой ножкой мозжечка, а также между функциональными зонами, входящими в заднюю сеть внимания, и левой височной долей.

Таблица 9 – Динамика изменений SBC-показателей через месяц после завершения реабилитации с использованием непараметрического обсчета

Регион интереса	Локализация кластера	Размер кластера	T эффекта
Передние отделы верхней правой височной извилины	Предклинье, поясная борозда	895	7,69
Правый таламус	Правая угловая извилина, верхние отделы правой латеральной затылочной коры, правая надкраевая извилина, правая верхняя теменная долька	970	7,91

Из таблицы 9 следует, что при проведении математического моделирования на 1000 пациентов статистически значимые изменения сохранились между правым таламусом и правой затылочной долей. Стала статистически значимой повышенная связанность между верхней правой височной извилиной и регионами сети пассивного режима работы мозга.

Картированные регионы, продемонстрировавшие изменение показателей функциональной связанности были выбраны в качестве зон интереса для сравнения

изменений между пациентами с рассеянным склерозом и здоровыми добровольцами (Таблица 10).

Размер кластера соответствует разнице между размерами соответствующих связанных функциональных регионов.

Увеличение размеров кластера (Т эффекта положительное) соответствует большей функциональной связи между регионами, уменьшение размеров кластера (Т эффекта отрицательное) соответствует меньшей силе функциональной связи по сравнению с группой контроля.

Статистически значимыми считали кластеры с р-корректированным  $<0,01$  по FDR.

Таблица 10 – Различие SBC-показателей между пациентами с рассеянным склерозом и здоровыми добровольцами

Регион интереса	Локализация кластера	Размер кластера	Т эффекта
Сеть определения значимости ( <u>левая</u> надкраевая извилина)	Предклинье, верхние отделы латеральной коры <u>левой</u> затылочной доли	144	5,71
Полюс левой височной доли	Верхние отделы латеральной коры левой затылочной доли	106	-5,52
Левая височная покрышка	Предклинье, поясная кора	119	5,82

Из таблицы 10 следует, что у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению со здоровыми добровольцами определялось снижение связанности между полюсом левой височной доли и левой затылочной долей, между левой височной покрышкой и сетью пассивного режима работы мозга. При этом повышалась связанность между регионами сетью определения значимости в левой гемисфере и сетью пассивного режима работы мозга, а также зрительными структурами левой гемисферы.

При проведении непараметрического обсчета статистически значимых изменений с  $p<0,01$  выявлено не было.

Таким образом, при проведении обсчета с выбором в качестве зон интереса различных функциональных регионов головного мозга были выявлены

разнонаправленные изменения функциональной связанности, в том числе и противоположные изменениям, определявшимся на фоне РС по сравнению со здоровыми добровольцами.

При оценке межрегиональной коннективности в первой контрольной точке у пациентов с рассеянным склерозом было выявлено снижение коннективности между левым бледным шаром и левой височной площадкой ( $p\text{-FDR}<0,05$ ,  $T=-4,78$ ), между левым бледным шаром и правой теменной покрышкой ( $p\text{-FDR}<0,05$ ,  $T=-4,1$ ), а также повышение коннективности между левой извилиной Гешля и передними отделами правой парагиппокампальной извилины ( $p\text{-FDR}<0,05$ ,  $T=4,68$ ). Выявленные изменения в форме коннектограммы представлены на рисунке 8.

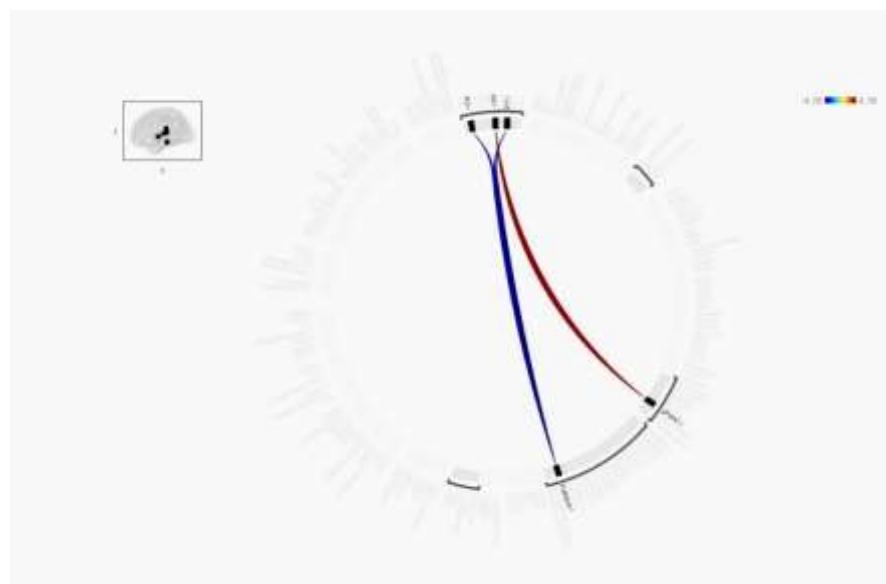


Рисунок 8 – Коннектограмма, схематично отображающая изменения связанности у пациентов с РС в первой контрольной точке. Синим цветом проиллюстрировано ослабление связанности, красным – ее усиление

При выполнении RRS-обсчета для оценки различий между пациентами с рассеянным склерозом и здоровыми добровольцами при РС было выявлено усиление коннективности между левой затылочно-височной фузиформной корой и височно-затылочной корой правой средней височной извилины, а также задними отделами правой верхней теменной извилины (Таблица 11, Рисунок 9).

Таблица 11 – Изменения функциональной коннективности у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению со здоровыми добровольцами

Регион интереса	Локализация связанного региона	T	p-FDR
Левая затылочно-височная фузиформная кора	Височно-затылочная кора средней правой височной извилины	4,33	0,022
Левая затылочно-височная фузиформная кора	Языковая сеть, задние отделы правой верхней теменной извилины	4,04	0,025

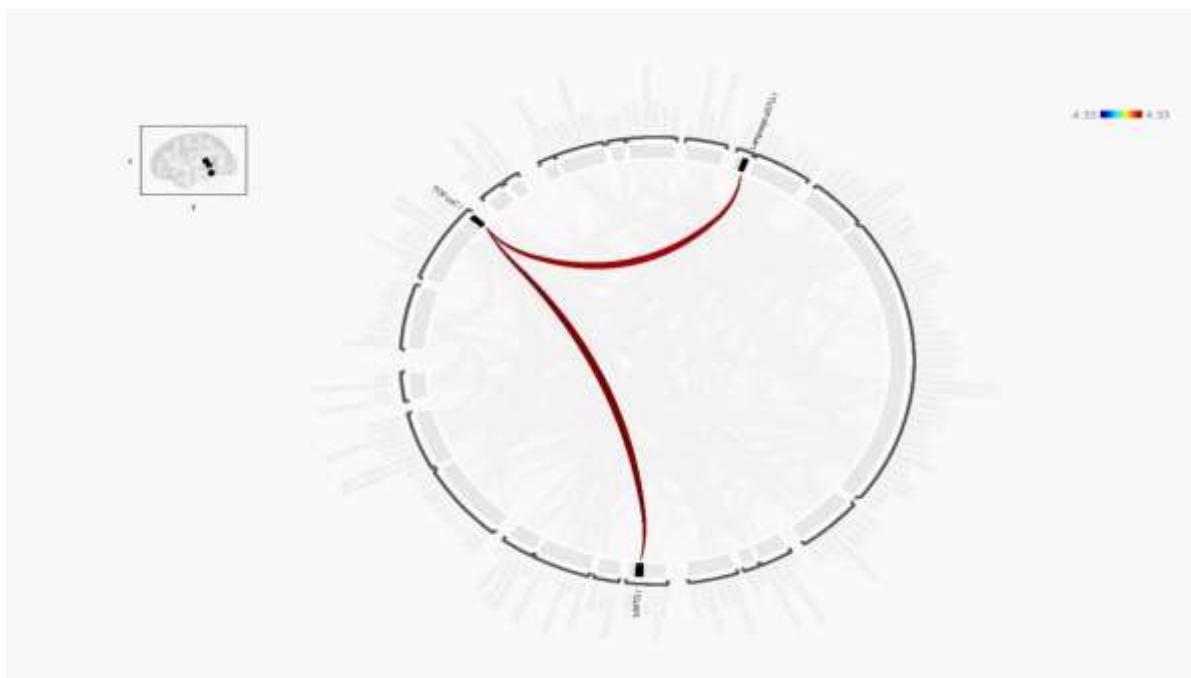


Рисунок 9 – Изменения функциональной коннективности у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению со здоровыми добровольцами. Красным цветом обозначены регионы, продемонстрировавшие большую функциональную связанность при рассеянном склерозе

Таким образом, при проведении данного вида обсчета дополнительно были выявлены разнонаправленные изменения коннективности со стороны базальных ядер, сенсорных структур и правой парагиппокампальной извилины. Выявленные изменения не имели явных функциональных аналогов при сравнении здоровых добровольцев и пациентов с РС.

### 3.3 Результаты функциональной магнитно-резонансной томографии покоя с использованием теории графов

1. Глобальная эффективность является показателем интеграции, отображает эффективность передачи информации по всей сетевой системе.

При оценке изменений глобальной эффективности в первой контрольной точке было выявлено ее повышение в орбитофронтальной коре правой лобной доли ( $T=3,03$ ;  $p<0,01$ ), правой верхней теменной дольке ( $T=2,28$ ;  $p=0,034$ ) и задних отделах левой средней височной извилины ( $T=2,11$ ;  $p=0,048$ ) (Рисунок 10).

Красным цветом обозначены регионы, продемонстрировавшие повышение глобальной эффективности, диаметр окружности коррелирует со степенью выраженности эффекта ( $T$ ).

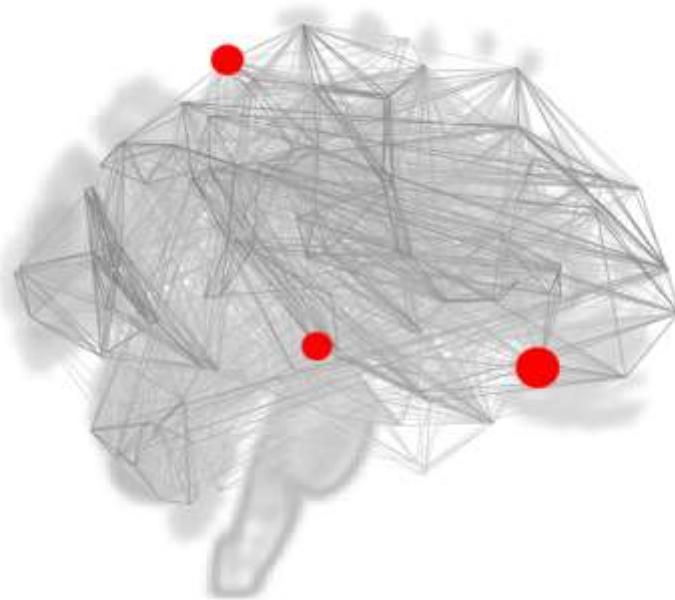


Рисунок 10 – Схематичное отображение локализации изменений глобальной эффективности сетей покоя головного мозга в первой контрольной точке

2. В свою очередь, локальная эффективность является мерой эффективности передачи информации между узлами внутри сети и, соответственно, показателем сегрегации.

Изменения локальной эффективности после реабилитации отображены в таблице 12.

Таблица 12 – Изменения локальной эффективности сетей покоя у пациентов с рассеянным склерозом после комплексной стационарной реабилитации.

Локализация изменений	T	p
Левая околовоисчная извилина	3,67	0,01
Задние отделы верхней левой височной извилины	3,53	0,01
9 регион правой гемисфера мозжечка	2,53	0,02
8 регион червя	-2,4	0,027
3 регион червя	2,3	0,034
Левая височная покрышка	2,29	0,033
Правое миндалевидное тело	-2,10	0,048

Примечание: положительные значения Т отображают повышение локальной эффективности, отрицательные значения Т – ее снижение

Из таблицы 12 следует, что после реабилитации повысилась локальная эффективность в левой височной доле, правой гемисфере мозжечка и 3 регионе червя, при этом снизилась эффективность со стороны правого островка и 8 региона червя.

3. Степень посредничества является интегративным показателем и широко используется для выявления ключевых узлов в сети путем изучения способности всех узлов выступать в качестве посредников для обмена информацией. Изменения степени посредничества у пациентов с рассеянным склерозом в первой контрольной точке отображены в таблице 13.

Таблица 13 – Изменения степени посредничества у пациентов с рассеянным склерозом после комплексной стационарной реабилитации

Локализация изменений	T	p
Полюс левой височной доли	4,01	<0,01
Орбитофронтальная кора правой лобной доли	3,62	<0,01
Левая височная покрышка	-2,89	<0,01
Височно-затылочные отделы нижней левой височной извилины	2,76	<0,01
Правый гиппокамп	-2,43	0,024
Задние отделы левой надкраевой извилины	-2,37	0,028
Полюс левой затылочной доли	2,17	0,042
6 регион левой гемисфера мозжечка	-2,17	0,042
Сеть определения значимости (передняя поясная кора)	-2,13	0,046
6 регион правой гемисфера мозжечка	-2,1	0,049

Примечание: положительные значения Т отображают повышение степени посредничества, отрицательные значения Т – ее снижение

Из таблицы 13 следует, что после реабилитации определялись разнонаправленные изменения степени посредничества со стороны структур головного мозга, преимущественно изменения локализовались в левой височной доле, левой затылочной доле и переднемедиальных отделах правой гемисфера.

4. Степень близости узла характеризует пропускную способность узла и отображает количество связей, ему инцидентных. У пациентов с рассеянным склерозом после реабилитации определялось повышение степени близости в орбитофронтальной коре правой лобной доли ( $T=2,81$ ;  $p=0,01$ ) и в левой теменной покрышке ( $T=2,1$ ;  $p=0,047$ ), а также снижение степени близости в 4-5 регионах правой гемисфера мозжечка ( $T=-2,46$ ;  $p=0,024$ ) (Рисунок 11).

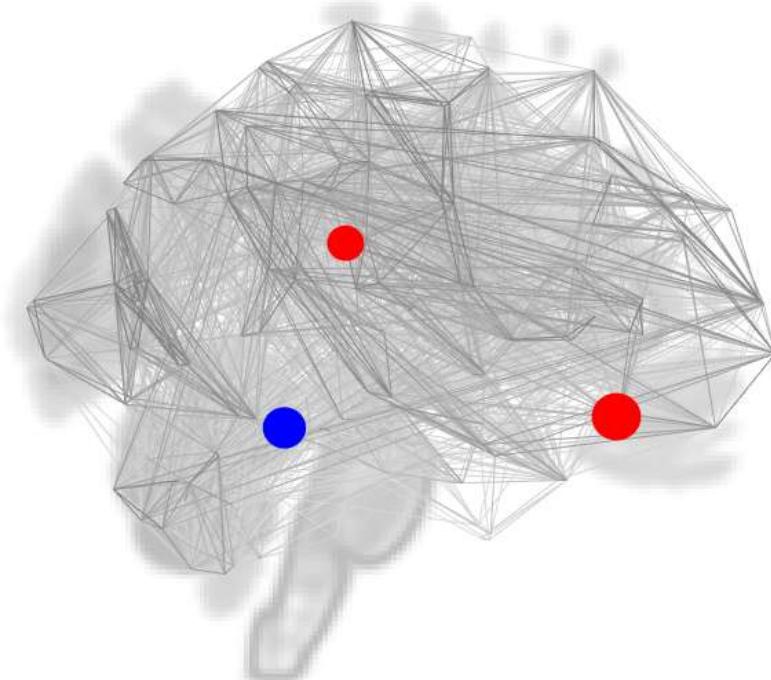


Рисунок 11 – Схематичное отображение локализации изменений степени близости узла у пациентов с рассеянным склерозом после реабилитационных мероприятий

Примечание: красным цветом обозначены регионы, продемонстрировавшие повышение степени близости узла, синим цветом – регионы со снижением степени близости узла, диаметр окружности коррелирует со степенью выраженности эффекта ( $T$ )

5. Мера влияния вершины является интегративным показателем и отображает количество связей региона, взвешенное по центральности окружающих

его узлов. Изменения меры влияния вершины у пациентов с рассеянным склерозом после реабилитации представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Изменения меры влияния вершины у пациентов с рассеянным склерозом после комплексной стационарной реабилитации

Локализация изменений	T	p
Левая вспомогательная моторная кора	-0,52	0,016
Орбитофронтальная кора правой лобной доли	0,52	0,023
Задние отделы средней левой височной извилины	0,48	0,024
4-5 регионы левой гемисфера мозжечка	-0,28	0,024
Верхняя извилина правой лобной доли	0,38	0,026
3 регион левой гемисфера мозжечка	-0,26	0,036
Правая верхняя теменная долька	0,4	0,037
Сеть определения значимости (левая ростральная префронтальная кора)	-0,19	0,048

Примечание: положительные значения Т отображают повышение меры влияния вершины, отрицательные значения Т – ее снижение

Из таблицы 14 следует, что после реабилитации определялись разнонаправленные изменения со стороны меры влияния вершины, в том числе произошла функциональная активация правой верхней теменной дольки и правой лобной доли, снизилась функциональная значимость со стороны мозжечка и вспомогательной моторной коры.

6. Эксцентриситет характеризует расстояние от зоны интереса до максимально удаленного от него узла. Динамика эксцентриситета отображена в таблице 15.

Таблица 15 – Изменения эксцентриситета у пациентов с рассеянным склерозом после комплексной стационарной реабилитации

Локализация изменений	Направление изменений	T	p
Ствол	↑	4,1	<0,01
Надшпорная кора левой затылочной доли	↑	2,77	0,012
10 регион правой гемисфера мозжечка	↑	2,65	0,016
6 регион левой гемисфера мозжечка	↑	2,18	0,042
Передние отделы верхней левой височной извилины	↑	2,13	0,046
Левая околовоясная извилина	↑	2,13	0,046
Средняя извилина левой лобной доли	↑	2,1	0,049

Примечание: положительные значения Т отображают повышение эксцентриситета

Из таблицы 15 следует, что все перечисленные регионы повысили свою удаленность после проведенной реабилитации, следовательно, снизили свою функциональную интегративность.

7. Ценность (cost) отображает количество связей для каждого узла по отношению ко всем возможным связям сети и является интегративным показателем. После проведенного лечения у наших пациентов определялось повышение ценности орбитофронтальной коры правой лобной доли ( $T=2,86$ ;  $p=0,01$ ), левой верхней теменной дольки ( $T=2,49$ ;  $p=0,022$ ) и задних отделов левой средней височной извилины ( $T=2,37$ ;  $p=0,028$ ), а также снижение ценности левой вспомогательной моторной коры ( $T=-2,15$ ;  $p=0,044$ ) (Рисунок 12).

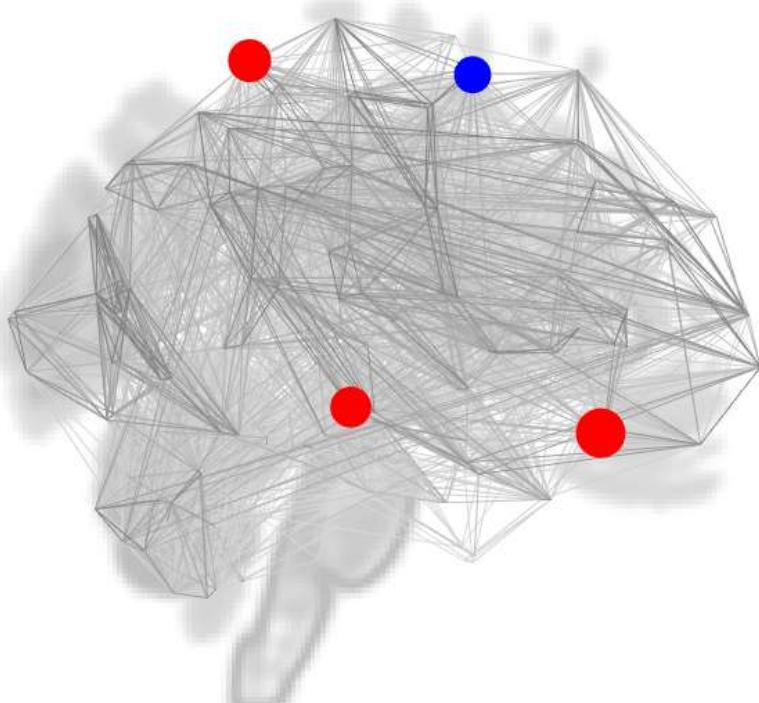


Рисунок 12 – Схематичное отображение локализации изменений ценности узлов у пациентов с рассеянным склерозом после реабилитационных мероприятий  
Примечание: красным цветом обозначены регионы, продемонстрировавшие повышение ценности узла, синим цветом – регионы со снижением ценности, диаметр окружности коррелирует со степенью выраженности эффекта ( $T$ )

8. Общая длина пути – интегративный показатель, характеризующий расстояние между ключевыми узлами и обратно коррелирующий со степенью выраженности «малого мира».

После реабилитации было выявлено снижение общей длины пути орбитофронтальной коры правой лобной доли ( $T=-2,8$ ;  $p=0,01$ ), а также повышение общей длины пути 4-5 регионов левой гемисфера мозжечка ( $T=2,62$ ;  $p=0,017$ ), правого хвостатого ядра ( $T=2,21$ ;  $p=0,039$ ) и правого гиппокампа ( $T=2,11$ ;  $p=0,048$ ) (Рисунок 13).

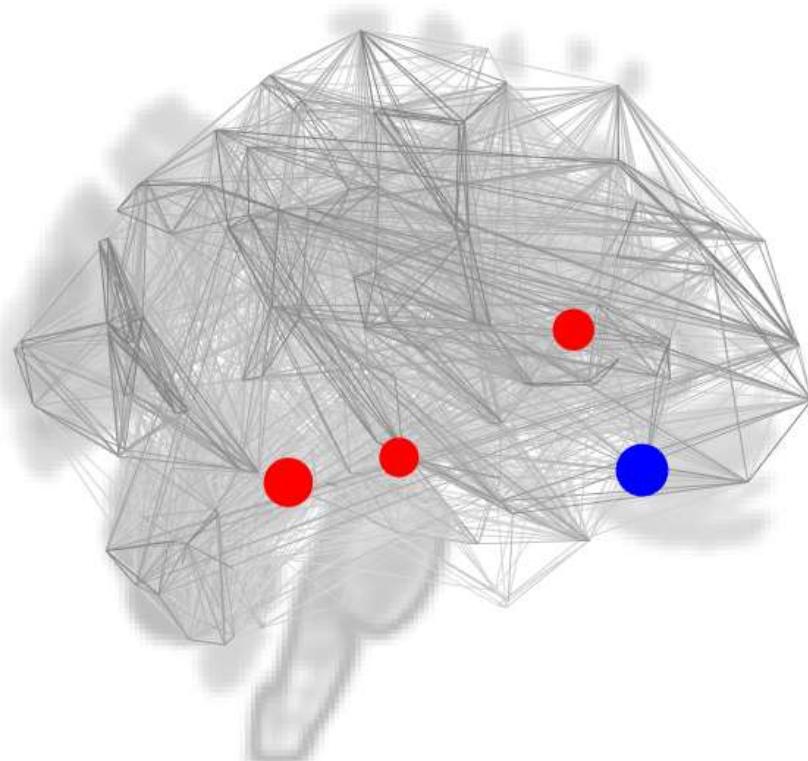


Рисунок 13 – Схематичное отображение локализации изменений общей длины пути у пациентов с рассеянным склерозом после реабилитационных мероприятий. Красным цветом обозначены регионы, продемонстрировавшие повышение общей длины пути, синим цветом – регионы со снижением длины пути, диаметр окружности коррелирует со степенью выраженности эффекта ( $T$ )

9. Коэффициент кластеринга – показатель сегрегации узлов, демонстрирующий тенденцию к их изоляции в сети. Динамика коэффициента кластеринга у пациентов отображена в таблице 16.

Таблица 16 – Изменения коэффициента кластеринга у пациентов с рассеянным склерозом после комплексной стационарной реабилитации

Локализация изменений	$T$	$p$
Левая околопоясная извилина	4,03	<0,01
Задние отделы левой надкраевой извилины	3,9	<0,01

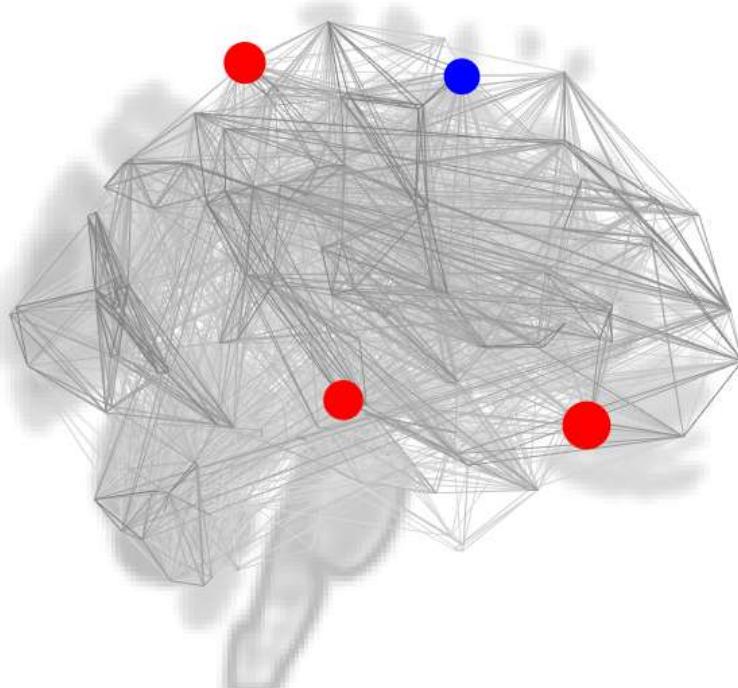
Локализация изменений	T	p
8 регион червя	-2,71	0,014
Левая височная покрышка	2,54	0,019
Передние отделы левой височной фузиформной коры	2,34	0,032
9 регион правой гемисфера мозжечка	2,18	0,041
Полюс левой височной доли	-2,14	0,045
Лобно-теменная сеть (латеральная префронтальная кора правой лобной доли)	2,11	0,048

Пояснения: положительные значения Т отображают повышение показателя, отрицательные значения Т – его снижение

Из таблицы 16 следует, что после реабилитации было выявлено разнонаправленное изменение степени функциональной сегрегации со стороны перечисленных регионов, с преимущественно выраженными изменениями в левой гемисфере.

10. Степень вершины (degree) отображает сумму весов соединений узла и характеризует степень интеграции.

После реабилитации было выявлено повышение степени вершины со стороны орбитофронтальной коры правой лобной доли ( $T=2,86$ ;  $p=0,01$ ), правой верхней теменной дольки ( $T=2,49$ ;  $p=0,022$ ) и задних отделов средней левой височной извилины ( $T=2,37$ ;  $p=0,028$ ), а также снижение степени вершины левой вспомогательной моторной коры ( $T=-2,1$ ;  $p=0,044$ ) (Рисунок 14).



**Рисунок 14 – Схематичное отображение локализации изменений степени вершины у пациентов с рассеянным склерозом после реабилитационных мероприятий**

Примечание: красным цветом обозначены регионы, продемонстрировавшие повышение степени вершины, синим цветом – регионы со снижением степени, диаметр окружности коррелирует со степенью выраженности эффекта (Т)

Изменения по сравнению с нормальными добровольцами представлены в таблице 17. В качестве регионов интереса, как и в случае с SBC-обсчетом, использовали только зоны, в которых произошли изменения после реабилитации.

**Таблица 17 – Изменения показателей графов у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению со здоровыми добровольцами**

Локализация изменений	T эффекта	P
<b>Глобальная эффективность</b>		
3 регион червя	-2,57	0,014
<b>Локальная эффективность</b>		
9 регион правой гемисфера мозжечка	-2,88	<0,01
<u>Правая</u> височная покрышка	-2,36	0,024
Задние отделы левой надкраевой извилины	-2,88	<0,01
Языковая сеть (задние отделы верхней правой височной извилины)	-2,27	0,03
<b>Степень посредничества</b>		
Височно-затылочные отделы нижней левой височной извилины	-2,05	0,049
<u>Левый</u> гиппокамп	2,35	0,025
<b>Степень близости</b>		
3 регион червя	-2,69	0,011
<b>Мера влияния вершины</b>		
<u>Правая</u> вспомогательная двигательная кора	2,57	0,015
Задние отделы средней левой височной извилины	-2,96	<0,01
<b>Общая длина пути</b>		
3 регион червя	2,54	0,026
<b>Коэффициент кластеринга</b>		
Задние отделы левой надкраевой извилины	-2,75	<0,01
Языковая сеть (задние отделы верхней правой височной извилины)	-3,04	<0,01
<u>Правая</u> височная покрышка	-2,36	0,024
9 регион правой гемисфера мозжечка	-2,43	0,02
Лобно-теменная сеть (латеральная префронтальная кора <u>левой</u> лобной доли)	-2,11	0,042

Примечание: нижним подчеркиванием выделены регионы в контралатеральных отделах относительно зон интереса. Отрицательное Т обозначает снижение показателя, положительное – его увеличение

Из таблицы 17 следует, что на фоне рассеянного склероза определяются изменения со стороны показателей графов, как противоположные по направлению изменениям после реабилитации, так и противоположные по локализации в гемисферах, что свидетельствует о функциональной реорганизации узлов и сетей покоя на фоне проведенной реабилитации.

Таким образом, после комплексной реабилитации на фоне рассеянного склероза определяются изменения в ключевых сетях покоя, в т.ч. в сети пассивного режима работы мозга, сети определения значимости, сенсомоторной сети, языковой и слуховой сетях, а также со стороны структур базальных ядер и мозжечка.

### 3.4 Изменения клинико-неврологического статуса пациентов

Динамика изменений клинико-неврологического статуса пациентов отображена в таблице 18.

Таблица 18 – Динамика изменений клинико-неврологического статуса пациентов после комплексной нейрореабилитации

Клинико-неврологические показатели	Среднее значение	Стандартное отклонение	Уровень надежности (95%)
Тест 25 шагов (секунды)	-1,34	2,57	1,42
Ходьба 2 мин. (метры)	8,63	19,06	10,56
Ходьба 6 мин. (метры)	20,0	26,07	14,44
Тест «Встань и иди» (секунды)	-1,52	3,12	1,73
Тест 4 квадратов (секунды)	-2,74	5,41	3
Тест Берга	-0,53	4,19	2,32
Тест 9 колышек справа (секунды)	1,14	5,17	2,86
Тест 9 колышек слева (секунды)	-1,36	4,25	2,35
MoCA	0,53	1,96	1,08
MMSE	0,53	0,99	0,55
Тест символьных цифр (SDMT)	0,4	5,38	2,98
Модифицированная шкала оценки утомляемости (MFIS)	-9,27	14,16	7,84
HADS-T	-2,0	2,8	1,55
HADS-D	-1,13	2,33	1,29

Из таблицы 18 следует, что несмотря на общую положительную направленность клинических изменений после реабилитационных мероприятий (увеличение скорости и дальности ходьбы, восстановление баланса и улучшение когнитивных показателей), со статистической точки зрения изменения носят неоднородный характер.

Следовательно, в ходе проведенной комплексной реабилитации при оценке головного мозга в первую неделю после завершения нейропротекции у пациентов с рассеянным склерозом преимущественно происходили изменения со стороны мозжечковой сети, сети пассивного режима работы мозга, сети определения значимости, зрительных сетей и левого бледного шара.

На контрольном исследовании через месяц изменения дополнительно определялись в дорзальной сети внимания, правом таламусе и полюсах лобных долей, также сохранялись стойкие изменения со стороны левого бледного шара, мозжечковых регионов и структур, осуществляющих сложное зрительное восприятие.

При сравнении со здоровыми добровольцами при оценке межсетевых взаимодействий прямых антикорреляций выявлено не было.

Со стороны показателей графов определялись разнонаправленные изменения в узлах, входящих в состав зрительных, мозжечковых сетей, центральной исполнительной сети и сети определения значимости, причем при сравнении со здоровыми добровольцами выявленные изменения в отдельных случаях носили достоверный антикорреляционный характер на фоне рассеянного склероза, в отдельных случаях зоны активации и снижения функциональной активности после проведенной реабилитации смешались в контралатеральную гемисферу, отображая комплексные изменения со стороны коннектома головного мозга.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

После курса реабилитации у наших пациентов определяется снижение функциональной коннективности между передней мозжечковой сетью и правой покрышкой ( $p\text{-FDR}<0,01$ ,  $T=-8,5$ ). Выявленные изменения связанности между обозначенными регионами, в том числе после проведенной нейрореабилитации, не были описаны у других исследователей.

Лобную и теменную покрышку относят к первичной соматосенсорной коре. Активация лобной покрышки происходит в ответ на языковые и когнитивные задания, на необходимость выполнения изометрических упражнений, причем для правой лобной покрышки была описана возможная роль в координации сгибания и разгибания конечностей (Unger N. и et al., 2023). Снижение ФК между данным регионом и сетью мозжечка, более вероятно, относится к стабилизации функционирования систем баланса и последующему переносу активности на супратенториальные структуры.

По данным B.W. Fling и соавт. (2019) после проведения комплексной реабилитации отмечалось ослабление связанности между правой ножкой мозжечка и правой вспомогательной моторной корой, а также между обеими ножками мозжечка и левой вспомогательной моторной корой. Это частично совпадает с установленным в ходе нашего исследования снижением интегративных показателей графов со стороны левой вспомогательной двигательной коры (меры влияния вершины, цены графа, угла,  $p<0,05$ ). Дополнительно в ходе нашего исследования было выявлено повышение меры влияния вершины контралатеральной правой вспомогательной моторной коры у пациентов с РС по сравнению со здоровыми добровольцами ( $p<0,05$ ). К нормальным функциям вспомогательной моторной коры относят участие в моторной артикуляции речи (Valls Carbo A. et al., 2022). A. Carpio et al., (2024) в своем исследовании выявили, что направленная стимуляция данного региона приводит к замедлению реакции и увеличению порогов принятия решений, и, как следствие, уменьшению

пространственной импульсивности. N. Wolpe et al., (2022) также доказали роль вспомогательной моторной зоны в осуществлении переключения между инициацией и ингибицией волевых действий – поражение данного региона уменьшало скорость ответа на команду торможения.

Можно предположить, что снижение функциональной активности вспомогательной моторной коры у наших пациентов свидетельствует об уменьшении необходимости ее функционирования и переносе активности на основные моторные регионы, а также о возможном увеличении реактивности в ответ на внешние раздражители, что у пациентов с РС является положительным ответом на реабилитацию.

В исследовании Zuber и соавт. (2021) описано повышение функциональной связанности между правым островком и левой покрышкой в ответ на комплексную реабилитацию, что не совпадает с результатами нашего исследования, но и не противоречит им. Известно, что к нормальным функциям лобной и теменной покрышки в норме относят участие в осуществлении планирования и обработки информации (Rudebeck P.H., Izquierdo A., 2022; Labrakakis C., 2023). У пациентов с РС изменения в функциональной коннективности в левой покрышке описаны R.L. Doty и соавт. (2016) при исследовании нарушений вкуса, а также Q, van Geest и соавт. (2017) при исследовании нарушений сна, а T.P. Labbe и соавт. (2021) описали атрофию в покрышке при непосредственном изучении когнитивных нарушений на фоне рассеянного склероза.

Также в ходе нашего исследования после реабилитации было выявлено снижение функциональной связанности между левой покрышкой и левым бледным шаром ( $p<0,01$ ,  $T=-6,0$ ) при проведении SBC-обсчета, а также между правой покрышкой и левым бледным шаром ( $p-FDR<0,05$ ,  $T=-4,1$ ) при проведении RRS-обсчета. Дополнительно после реабилитации отмечалось снижение показателей интеграции и повышение показателей сегрегации в левой покрышке после реабилитации ( $p<0,05$ ). Выявленные изменения не были описаны у других исследователей.

Снижение функциональной связанности левого бледного шара с левой покрышкой является проявлением положительного эффекта на нейрореабилитацию, т.к. к его функциям относят обеспечение сложных двигательных реакций, в том числе и оборонительного поведения в ответ на страхи (Tang Y. et al., 2024). L. Meyer-Arndt et al., (2022) описали изменение активности в бледном шаре у пациентов с алекситимией и депрессией на фоне РС. Аналогичные изменения были описаны в работе T.A. Fuchs et al., (2022). J. Xia (2024) также описали обратную корреляцию между степенью выраженности депрессивного расстройства и снижением ФК между бледным шаром и верхней лобной извилиной, участвующей в обработке когнитивной информации. У наших пациентов в среднем определялось уменьшение показателей тревожности и депрессии по данным опросника HADS.

S. Nam et al., (2022) описали патологическое снижение ФК в теменной покрышке (по отношению к зрительным регионам и СПРРМ) у пациентов с укачиванием при применении систем виртуальной реальности, таким образом доказав роль данного региона в компенсации сенсорного конфликта. Также связь между снижением ФК в теменной покрышке и головокружениями была описана Z. Chen et al., (2024).

Таким образом, выявленные изменения могут свидетельствовать о повышении чувствительности ко внешним раздражителям и, следовательно, уменьшению времени последующего двигательного ответа, что может обуславливать выявленные нами среднее уменьшение времени выполнения заданий теста «встань и иди», а также увеличения скорости ходьбы. Уменьшение влияния мозжечковых сетей на структуры, осуществляющие моторное планирование, укладывается в представление о реорганизации сенсомоторных структур с активацией преимущественно кортиkalного компонента. Изменения со стороны теменной покрышки также охарактеризованы как проявления сенсорной адаптации.

Также снижение ФК после реабилитации было выявлено между передними отделами правой парагиппокампальной извилины и кластером, локализованным в

предклинье, а также верхних отделах латеральной коры правой и левой затылочных долей ( $p<0,01$ ,  $T=-9,93$ ). Это частично противоречит данным исследования M. Huiskamp и соавт. (2020): несмотря на отсутствие статистически значимых изменений ФК непосредственно между гиппокампом и СПРРМ (в которую входит предклинье, а также непосредственно гиппокампальная формация) после курса двигательной реабилитации, авторы выявили, что у пациентов с положительным ответом на реабилитацию было выявлено усиление связанности между данными регионами. По данным G. Deshpande et al., (2022), активация связи между гиппокампом и СПРРМ происходила при выполнении активного задания на фМРТ, связанного с распознаванием и сопоставлением информации. Роль данной связи в осуществлении эпизодической памяти также была доказана в исследовании C.N. Wahlheim et al., (2022).

Снижение коннективности, соответствующее нашим результатам, было выявлено K. Gbyl et al., (2024), при применении электроконвульсивной терапии у пациентов с острой депрессией. Предполагалось, что снижение ФК между указанными регионами может лежать в основе кратковременного ухудшения памяти после реабилитационных процедур, однако гипотеза не подтвердилась. S.L. Carter et al., (2023) выявили снижение функциональной коннективности между верхним направлением правой латеральной затылочной коры и правой парагиппокампальной извилиной у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению со здоровыми добровольцами. Выявленные изменения могут быть проявлением адаптивной нейропластичности как на фоне основного заболевания, так и после непосредственного применения курса реабилитации.

Также при построении коннектограммы после реабилитации в нашем исследовании было выявлено повышение коннективности между левой извилиной Гешля, ответственной за обработку слуховой информации, и передними отделами правой парагиппокампальной извилины ( $p\text{-FDR}<0,01$ ).

Со стороны правого гиппокампа, участвующего в формировании эмоций, консолидации памяти и обеспечивающего пространственную память, после реабилитации определялось снижение степени посредничества и увеличение

общей длины пути, что свидетельствует об уменьшении степени его функциональной активности.

M. Azzimonti et al., (2023) описали снижение ФК в правом гиппокампе у пациентов с большим нарастанием когнитивного дефицита на фоне РС при проведении долговременного наблюдения. В свою очередь у пациентов с РС по сравнению со здоровыми добровольцами по данным нашего исследования определялись противоположные изменения со стороны левого гиппокампа в виде увеличения степени его посредничества.

Тем не менее, у наших пациентов после реабилитации не было выявлено статистически значимого ухудшения когнитивного статуса, следовательно, данные изменения могут быть проявлением стабилизации коннектома после проведенных мероприятий и нуждаются в дальнейшем исследовании.

После реабилитации, по данным нашего исследования, повысилась функциональная связанность между передней сетью покоя мозжечка и структурами левых височной и затылочной долей ( $p\text{-FDR}<0,01$ ,  $T=8,4$ ), участвующих в осуществлении анализа сложной зрительной информации (Rudebeck P.H., Izquierdo A., 2022; Labrakakis C., 2023). Аналогично усилилась ФК между правой ножкой мозжечка и задними отделами нижней левой височной извилины ( $p\text{-FDR}<0,01$ ,  $T=6,79$ ). Изменения связанности между данными регионами также не были описаны другими авторами в ответ на нейрореабилитацию. Тем не менее, в работе R. Dhanapalaratnam и соавт. (2022) изучена закономерность между очагами демиелинизации в структуре мозжечка (проявления нарушений структурной коннективности) и различными расстройствами зрения у пациентов с РС.

P. Romaiguère et al., (2014) выявили, что левая затылочно-височная кора активируется для оценки значения действий окружающих, также как и для наблюдения и воспроизведения чужих действий. Также установлено, что при наблюдении за бессмысленными действиями более задняя ее часть демонстрирует большую функциональную коннективность с центральными отделами первичной зрительной коры, тогда как передние ее отделы (ответственные за осмысление)

имеют большую ФК с передней поясной и медиопрефронтальной корой. Усиление связанности в нашем исследовании не противоречит вышеописанным изменениям функциональных взаимоотношений между зрительными и мозжечковыми структурами и, более вероятно, является проявлением адаптивного процесса, направленного в том числе и на мотивированное повторение чужих действий, что может быть связано с регулярным проведением комплексов по лечебно-физической гимнастике у наших пациентов.

Язычная извилина в норме участвует в высокоуровневой обработке зрительной информации, памяти, мультисенсорной интеграции и восприятия, обеспечивает взаимодействие между визуальной памятью и визуальными представлениями (Xu K. et al., 2023). Снижение временной вариабельности при выполнении фМРТ покоя в данном регионе описано у пациентов с паническими атаками по сравнению со здоровыми добровольцами, а также при отсутствии ремиссии после проведенного лечения (You L. et al., 2024). Также снижение ФК описано у пациентов с инсомнией на фоне ишемического инсульта (Wang H. et al., 2022). По данным S. Ziccardi et al., (2024) большая толщина коры в язычных извилинах наблюдалась у пациентов с рассеянным склерозом и сохранными когнитивными навыками (в т.ч. распознаванием эмоций на лицах). Усиление связанности между левой язычной извилиной и передней мозжечковой сетью в нашем исследовании также может быть проявлением адаптивного процесса на фоне активации сложных вестибулярных систем, в т.ч. с вовлечением и сенсорного, и когнитивного компонента.

Выявленное нами повышение функциональной коннективности между треугольной частью нижней левой лобной извилины и сенсомоторными регионами левой доли ( $p\text{-FDR}<0,01$ ,  $T=6,93$ ) может свидетельствовать об усилении когнитивного воздействия на сенсомоторные регионы. Тем не менее, Kong Z. et al., (2022) в своем исследовании установили, что данная функциональная связь лежит в основе соматических симптомов, связанных с субклинической тревожностью и депрессией. Также патологическое повышение коннективности между треугольной частью левой лобной извилины и СПРРМ в своем исследовании

пациентов с большим депрессивным расстройством по сравнению с пациентами с биполярным расстройством описали Zhang L. et al., (2025). Таким образом, характер выявленных изменений на данном этапе является неоднозначным и требует дополнительных исследований с целью их углубленного понимания.

Усиление функциональной связности между височно-затылочными отделами нижней правой височной извилины и верхними отделами латеральной коры правой затылочной доли ( $p\text{-FDR}<0,01$ ,  $T=6,28$ ) не было описано в ответ на реабилитацию другими исследователями. Т.А.А. Broeders et al., (2024) описали уменьшение времени нахождения в состоянии активации зрительных сетей у пациентов с РС по сравнению со здоровыми добровольцами, причем меньшее время нахождения в активации наблюдалось у когнитивно сохранных пациентов, что свидетельствует об компенсаторном повышении ФК в данных регионах. F. Shahbodaghy et al., (2023), напротив, выявили повышение меры влияния вершины в зрительных сетях у пациентов с РС по сравнению со здоровыми добровольцами.

Роль зрительной регуляции в осуществлении контроля над двигательной активностью и балансом у пациентов с РС освещена в исследовании L. Riem et al., (2022), выявившим, что при наличии дополнительных раздражителей в системе виртуальной реальности пациенты демонстрировали большую нестабильность шага.

Таким образом, активация зрительных регионов правой гемисфера в ответ на реабилитацию, более вероятно, является проявлением адаптивной нейропластичности.

После реабилитации в нашем исследовании повысилась связность между правой надкраевой извилиной (регионом сети определения значимости) и кластером, включающим сенсорную кору (постцентральную кору) и функциональные элементы СПРРМ (предклинье) и дорзальной сети внимания (теменную дольку) ( $p\text{-FDR}<0,01$ ,  $T=7,08-8,01$ ). Это частично противоречит результатам M.R. Wachowski (2024), описавшим снижение ФК между правой надкраевой извилиной и латеральной сенсомоторной сетью после реабилитации (в нашем исследовании кластер локализовался в центральных отделах), а также

противоречит результатам S.E. Prouskas et al. (2022), которые описали снижение связанности между СПРРМ и сетью определения значимости после реабилитации. При этом результаты нашего исследования частично совпадают с результатами Zuber и соавт. (2021), описавшими усиление ФК между правой надкраевой извилиной и префронтальной корой.

В норме к функциям надкраевой извилины относят анализ языковой информации, участие в обеспечении слуховой и эмоциональной памяти и извлечении воспоминаний (в т.ч. неприятных), а также осуществление контроля за поведением, участие в сложном захватывании объектов (система «глаз-рука»), моторном планировании (Souza-Couto D., Bretas R., Aversi-Ferreira T.A., 2023; Şahin M.H. et al., 2023).

V. Camera et al., (2023) выявили обратную корреляцию между ФК в правой надкраевой извилине и баллами по шкале MFIS (чем выше ФК, тем меньше утомляемость) у пациентов с РС. O. Marchesi et al., (2022), связали повышение ФК в сети определения значимости с большей активностью систем запоминания и воспроизведения у пациентов с РС. В противовес этому, в исследовании A.M. Sobczak et al., (2022) большая ФК в задних отделах сети определения значимости коррелировала с большей степенью выраженности утомляемости у пациентов с РС. Выявленные изменения могут быть объяснены активацией сети определения значимости в качестве компенсаторного механизма борьбы с утомляемостью с последующим переходом в стадию декомпенсации.

Также к сети определения значимости относят левую ростральную префронтальную кору, которая в нашем исследовании продемонстрировала снижение меры влияния вершины после реабилитации ( $p<0,05$ ,  $T=-0,19$ ). В исследовании M.R. Wachowski et al., (2024) после реабилитации было выявлено снижение коннективности между ростральной префронтальной корой правой гемисфера и сенсомоторной латеральной корой, что не противоречит выявлennым нами изменениям.

К нормальным функциям ростральной префронтальной коры относят планирование и внутренний контроль, а также поведенческие реакции, связанные с целеполаганием (Pitts M., Nee D.E., 2022).

Снижение степени посредничества со стороны передней поясной коры ( $p<0,05$ ,  $T=-2,13$ ) свидетельствует об уменьшении функциональной ее активности. Левая околопоясная извилина, входящая в состав дорсомедиальной премоторной коры, в динамике продемонстрировала повышение показателей сегрегации ( $p<0,05$ ), т.е. функциональной изоляции от других структур. К нормальным их функциям относят участие в формировании эмоций и мотивации, направленное обучение и целеполагание (Rolls E.T., 2023).

Снижение функциональной интеграции со стороны структур левой гемисфера, участвующих в планировании действий, может свидетельствовать о реорганизации когнитивных систем с повышением активности смежных структур – треугольной части левой лобной извилины, полюса левой лобной доли.

Повышение центральности в левом островке, по данным T.A. Fuchs et al., (2022), коррелирует со снижением добросовестности у пациентов с РС, также определяются изменения связанности между левым островком и СПРРМ, что может свидетельствовать о наличии поведенческого регуляторного влияния связи между сетью определения значимости и СПРРМ. A. Carotenuto et al., (2022) описали снижение центральности в сети определения значимости по сравнению со здоровыми добровольцами, причем данные изменения коррелировали с когнитивным дефицитом.

Таким образом, выявленные латерализация изменений (активация правых отделов СОЗ со снижением функциональной активности левых отделов) и активация структур сети определения значимости свидетельствуют об усилении функциональной связи между компонентами, осуществляющими моторное планирование и визуальную оценку будущих действий, что является положительным ответом на реабилитацию. В связи с высокой интенсивностью проводимого лечения, также нельзя исключить повышение ФК в сети определения значимости в качестве компенсаторного ответа, направленного на борьбу с

утомляемостью, что в рамках данного исследования также трактовали как адаптивные изменения.

В дополнение к описанному ранее повышению коннективности со стороны постцентральной коры ( $p\text{-FDR}<0,01$ ,  $T=8,01$ ), при оценке показателей графов постцентральная кора характеризуется снижением локальной эффективности, а также снижением степени посредничества, что характеризует повышение вовлеченности указанных структур в функциональные взаимодействия между компонентами головного мозга ( $p<0,05$ ). Повышение ФК в соматомоторной сети на фоне РС описали A. Romanello et al., (2022). A. Carotenuto et al., (2022), напротив, описали снижение центральности в сенсомоторной сети.

Левая вспомогательная двигательная кора, в свою очередь, в нашем исследовании продемонстрировала снижение интегративных показателей (меры влияния вершины, цены графа, угла,  $p<0,05$ ) после реабилитации. По сравнению со здоровыми добровольцами определялось повышение меры влияния вершины правой вспомогательной моторной коры ( $p<0,05$ ). R. Meijboom et al., (2023) в своем исследовании описали атрофию вспомогательной моторной коры как один из трех основных морфометрических паттернов нейродегенерации на фоне РС.

Помимо этого, к функциям вспомогательной моторной коры относят участие в моторной артикуляции речи (Valls Carbo A. et al., 2022). A. Carpio et al., (2024) в своем исследовании выявили, что направленная стимуляция данного региона приводит к замедлению реакции и увеличению порогов принятия решений, и, как следствие, уменьшению пространственной импульсивности. N. Wolpe et al., (2022) также доказали роль вспомогательной моторной зоны в осуществлении переключения между инициацией и ингибицией волевых действий – поражение данного региона уменьшало скорость ответа на команду торможения.

Можно предположить, что снижение активации вспомогательных структур свидетельствует об уменьшении необходимости их функционирования и переносе активности на основные моторные регионы, а уменьшение функциональной активности левой вспомогательной моторной зоны – об увеличении реактивности

в ответ на внешние раздражители, что у пациентов с РС является положительным ответом на лечение.

У наших пациентов также было выявлено повышение функциональной активности (в т.ч. со стороны показателей графов,  $p<0,05$ ) со стороны правой и левой теменных долек, участвующих в пространственной ориентации в норме (Souza-Couto D. et al., 2023). Это совпадает с результатами исследования J. Frieske et al., (2022) в котором было выявлено снижение меры влияния вершины в левой теменной дольке на фоне РС, а после реабилитации – уменьшение длины пути в правой теменной дольке, а также увеличение общей степени посредничества.

По данным V. Camera et al., (2023), степень утомляемости обратно коррелировала с ФК в левой верхней теменной дольке и левой надкраевой извилине. M. Grothe et al., (2022) выявили снижение коэффициента фракционной анизотропии в теменных дольках у пациентов со снижением скорости обработки информации на фоне РС. Аналогичные изменения были получены в результате исследования B. Tomasino et al., (2024): при выполнении фМРТ с заданием на воображение у здоровых добровольцев была выявлена большая степень активации нижних отделов левой теменной дольки по сравнению с пациентами с РС. C. Ye et al., (2022) описали патологическое избыточное снижение разъединения в дорзальной сети внимания на фоне РС.

Таким образом, выявленные нами изменения были охарактеризованы как положительный ответ на реабилитационные мероприятия с восстановлением функционирования структур дорзальной сети внимания.

После проведения непараметрического обсчета у пациентов после реабилитации также статистически значимо ( $p\text{-FDR}<0,01$ ,  $T=7,64$ ) повысилась связанность между задними отделами правой верхней височной извилины (регионом языковой сети) и кластером, включающим предклинье, задние отделы поясной извилины (регионы СПРРМ), правую предцентральную извилину (регион соматосенсорной сети) и верхние отделы латеральной коры правой затылочной доли (регион зрительной сети). Это частично противоречит результатам исследования P. Zuber и соавт. (2021), выявившим повышение функциональной

связанности в левой верхней височной борозде по отношению правым постцентральной, надкраевой, верхней и нижней теменной коре, а также правому островку и язычной извилине. Со стороны правой верхней височной извилины, по данным авторов, определялось повышение ФК с левой верхней теменной корой и правым миндалевидным телом.

B. Genç et al., (2023) при выполнении морфометрии выявили истончение коры в верхних височных извилинах на фоне РС – функциональная их активация может быть связана с компенсаторным адаптивным процессом. Компенсаторное усиление коннективности между базальными ядрами (полосатым телом) и верхней височной извилиной на фоне когнитивного дефицита при РС было описано в исследовании C.J. Cagna et al., (2023).

Повышение функциональной активности со стороны задних отделов правой верхней височной извилины в рамках лечения афазии по данным фМРТ с заданием была описана Marchina S. et al., (2023), что дополнительно доказывает ее компенсаторную активацию, направленную на восстановление сенсорных функций.

К нормальным функциям задней поясной коры относят участие более чем в пятнадцати когнитивных процессах, в т.ч. ощущение времени, ощущение схемы тела, вычислительные операции, анализ неприятных событий и конфликтов (Clairis N., Lopez-Persem A., 2023).

Таким образом, выявленные нами изменения после реабилитации охарактеризованы как адаптивные, с активацией правых сенсорных регионов, участвующих в осуществлении зрительных реакций на слуховые раздражители, что не противоречит изменениям по другим регионам интереса.

При оценке параметров графов у наших пациентов в ходе реабилитации повысился коэффициент кластеринга со стороны латеральной префронтальной коры правой лобной доли, что свидетельствует о формировании функциональной изоляции ( $p<0,05$ ,  $T=2,11$ ). Это частично совпадает с результатами исследования L. De Giglio и соавт. (2016), описавшими снижение ФК между червем и левой дорсолатеральной префронтальной корой после реабилитации. Выявленные

изменения, более вероятно, обусловлены снижением степени выраженности компенсаторного ответа со стороны центральной исполнительной сети на заболевание и стабилизацией данной сети покоя головного мозга.

При оценке клинико-неврологических показателей после реабилитации была выявлена общая положительная направленность клинических изменений по средним показателям (увеличение скорости и дальности ходьбы, восстановление баланса и улучшение когнитивных показателей) ( $p>0,05$ ). Выявленная неоднородность, более вероятно, объясняется различной степенью функциональных нарушений на фоне рассеянного склероза и различиями в индивидуальных ответах на высокую интенсивность проведенной реабилитации – в том числе пациенты с большим неврологическим дефицитом характеризовались повышенной утомляемостью. Тем не менее, наличие общих закономерностей в функциональной перестройке коннектома позволяет предположить наличие у пациентов с большим неврологическим дефицитом потребности в большем количестве времени, необходимом для проявлений положительного клинического ответа.

Через месяц после реабилитации у наших пациентов отмечалось ослабление связанности между левым бледным шаром и латеральной корой правой затылочной доли ( $p<0,01$ ,  $T=-11,6$ ). Существует ограниченное количество исследований, оценивавших изменения после реабилитации в отсроченном периоде, при этом по данным E. Tavazzi и соавт. (2018), через три месяца после двигательной реабилитации у пациентов с РС не было выявлено статистически значимых изменений ФК в сенсомоторной коре, тогда как сразу после курса реабилитации данные изменения отмечались. Это частично совпадает с результатами нашего исследования: через месяц после реабилитации определялись изменения функциональной связанности между частично совпадающими регионами головного мозга, при этом непосредственных статистически значимых стойких изменений (наблюдавшихся в обеих контрольных точках) выявлено не было.

Установлено, что затылочно-теменной (дорзальный) путь в норме участвует в зрительном контроле над движениями, затылочно-височный (нижний,

вентральный) пучок отвечает за распознавание объектов и цветов, тогда как средний затылочно-височный путь, вероятно, отвечает за зрительно-пространственные функции (Cowan W.M. et al., 2000).

M. Ganzetti и соавт. (2022) выявили связь между степенью атрофии латеральных отделов затылочных долей у пациентов с рассеянным склерозом и нарушением мобильности по EDSS, также пациенты с большей степенью атрофии набирали меньшее количество правильных ответов при применении SDMT.

Помимо стандартных функций, M.L. Montandon et al., (2023) выявили стойкое усиление функциональной коннективности в латеральных отделах затылочных долей при прохождении тестов с ауто- и внешней несогласованностью по данным фМРТ с заданием, что доказывает ее участие в работе когнитивных систем.

Таким образом, выявленное ослабление связанности между бледным шаром и латеральной затылочной корой может быть проявлением отсроченного адаптивного ответа со снижением влияния бледного шара, чьи функции были рассмотрены ранее, на зрительные сети.

Повышение коннективности между правым таламусом, участвующим в обработке зрительной информации, и правой затылочной долей, а также правой угловой извилиной ( $p\text{-FDR}<0,01$ ,  $T=9,69$ ) трактовали как положительный эффект после курса реабилитации. Аналогичные результаты в своем исследовании получили F. Romanò и соавт. (2023), исследовавшие влияние аэробных тренировок на пациентов с прогрессирующим РС.

B.M. Sandroff и соавт. (2018) описали усиление ФК между таламусом и правой верхней лобной извилиной, а также таламусами и левой средней лобной извилиной после курса реабилитации с использованием тредмила, что подтверждает функциональную роль данного региона в адаптивной нейропластичности. Также усиление ФК между таламусом и вентромедиальной префронтальной корой было выявлено в ходе исследования G.J. Androwis и соавт. (2021) у пациентов, проходивших курс реабилитации с использованием

экзоскелетов. Усиление ФК между таламусом и мозжечковой сетью после реабилитации пациентов с РС было выявлено G. Boffa и соавт. (2020).

A. Carotenuto et al., (2022) в своем исследовании описали снижение статической коннективности между таламусами и лобно-височно-затылочными регионами, а также повышение ФК между таламусами и субкортикальными регионами на фоне рассеянного склероза. Также определялось ограничение динамической коннективности между передними таламическими субрегионами и фронтальной корой, усиление динамической коннективности между задними таламическими субрегионами и поясной корой – авторы описывают данный процесс как вероятно дезадаптивный. J. Benito-León et al., (2023) выявили повышение ФК между правым таламусом и центральной исполнительной сетью на фоне РС.

В норме угловые извилины являются мультисенсорными регионами, участвующими в поведенческой регуляции, абстрактном мышлении, а также зрительной и сенсомоторной активности, в том числе распознавании и направленной деятельности, ориентировании в пространстве, право- и левостороннюю ориентацию (Song Y. et al., 2023; Seghier M.L., 2024). Тем не менее, K.A. Meijer et al., (2017) в своем исследовании предположили, что повышение функциональной коннективности в угловых извилинах на фоне РС является проявлением дезадаптивного механизма – так, повышение ФК может отображать снижение пластичности и повышение степени ригидности, что описано в исследовании T.A.A. Broeders et al., (2024) в виде увеличения времени нахождения в состоянии активации СПРРМ у пациентов с РС по сравнению со здоровыми добровольцами. В нашем исследовании не было выявлено повышения показателей сегрегации со стороны угловой извилины, следовательно, изменения были трактованы как адаптивные.

Через месяц после реабилитации также повысилась связанность между левой средней височной извилиной и левой гемисферой мозжечка ( $p<0,01$ ,  $T=9,29$ ). Изменения связанности между данными регионами в ответ на реабилитацию описаны не были, но P. Zuber и соавт. (2021) описали усиление ФК между левой

средней височной извилиной и правой нижней теменной извилиной после реабилитации. V. Camera et al., (2023) выявили позитивную корреляцию между повышением ФК в средней височной извилине и степенью выраженности утомляемости по шкале MFIS.

Отдельные исследователи включают задние отделы левой средней височной извилины в состав дорзальной сети внимания, в норме данный регион участвует в оценке расстояния до предметов, распознавании знакомых лиц и контроле над функциями верхних конечностей (Mahon B.Z., Almeida J., 2024). Изменения связанности между дорзальной сетью внимания и мозжечковыми сетями также не были описаны у других исследователей.

Выявленные нами изменения были охарактеризованы как положительный ответ на реабилитационные мероприятия с восстановлением функционирования структур дорзальной сети внимания.

Усиление связанности между левой средней височной извилиной и полюсом левой лобной доли ( $p<0,01$ ,  $T=8,88$ ) также не было описано другими исследователями. Полюс левой лобной доли отвечает за обработку когнитивной информации, планирование, в т.ч. произвольных движений, а также перераспределение мышечного тонуса при выполнении действий (Rolls E.T. et al., 2023). Это может соответствовать активации описанного P. Romaiguère et al., (2014) механизма осмыслиения увиденных действий и является проявлением адаптивного процесса после реабилитации с усилением когнитивного контроля над планируемыми действиями. Данные изменения подтверждают и усиление глобальной коннективности левой средней височной извилины ( $p<0,05$ ,  $T=2,11$ ) с увеличением меры ее влияния ( $p<0,05$ ,  $T=0,48$ ), ценности ( $p<0,05$ ,  $T=2,37$ ), степени вершины ( $p<0,05$ ,  $T=2,37$ ) после реабилитации (с противоположным снижением меры влияния вершины,  $T=-2,96$  на фоне рассеянного склероза). Выявленные изменения могут соответствовать среднему улучшению показателей двигательной активности (скорости, баланса и точности движений) у наших пациентов после проведенного комплексного лечения.

Патологическое снижение коннективности между верхней теменной долькой и полюсами лобных долей было описано H. Zheng et al., (2023) у пациентов с нарушениями ритма сна, причем степень нарушений коррелировала с негативным ожидаемым качеством сна и худшим ответом на проведенную терапию. A. Sokołowski et al., (2022) выявили, что повышение активности в полюсах лобных долей коррелирует со снижением эмоционального ответа при негативной стимуляции. S. Ziccardi et al., (2024) выявили корреляцию между степенью выраженности атрофии в полюсах лобных долей и нарастанием когнитивного дефицита у пациентов с рассеянным склерозом.

Таким образом, повышение функциональной коннективности со стороны данного региона после реабилитации в нашем исследовании является положительным адаптивным ответом и может быть связано не только с улучшением когнитивного статуса пациентов, но и с восстановлением ритма сна и бодрствования, а такие эмоциональной устойчивости по отношению к внешним раздражителям.

Наконец, определялось усиление функциональной связанности между правой внутрitemенной бороздой и полюсом левой височной доли ( $p<0,01$ ,  $T=8,16$ ). Это частично совпадает с результатами Zuber и соавт. (2021), выявившими усиление ФК между правой нижней теменной корой и полюсом правой височной доли после реабилитации. Нами уже были выявлены другие несовпадения по полушарной локализации регионов с повышением связанности после реабилитации с данной группой исследователей – различия в нейропластичности могут быть связаны с разницей в подходах к реабилитации, в частности в ходе нашего исследования отсутствовали активные процедуры, направленные на восстановление когнитивного статуса пациентов.

К функциям полюса левой височной доли относят анализ семантической информации, также в данном регионе повышалась степень посредничества ( $p<0,01$ ,  $T=4,01$ ) и снижался коэффициент кластеринга ( $p<0,05$ ,  $T=-2,14$ ), что свидетельствует об положительном ответе на реабилитацию. Frieske J. et al., (2022), напротив, описали повышение кластеринга в височных и лобных регионах после

реабилитации. Z.Z. Ma et al., (2024) выявили, что меньшая региональная гомогенность в полюсе левой височной доли определяется у пациентов на фоне комплексной реабилитации с применением компьютерных систем после перенесенного инсульта по сравнению с пациентами из группы с классической реабилитацией. J. Liu et al., (2024) также выявили снижение функциональной коннективности между полюсами височных долей и миндалевидными телами после реабилитации.

По данным исследования D. Veréb et al., (2022), активация правых отделов внутритеменных борозд была выявлена у здоровых добровольцев по сравнению с пациентами с РС. Таким образом, выявленные изменения могут соответствовать проявлениям адаптивной нейропластиичности.

После выбора в качестве регионов интереса зон, в которых определялись изменения функциональной связанности после реабилитации, при сравнении пациентов с РС и здоровых добровольцев мы выявили усиление связанности между левой надкраевой извилиной и предклиньем и латеральной корой левой затылочной доли ( $p<0,01$ ,  $T=5,71$ ). Изменения локализованы в контрлатеральной гемисфере по сравнению с регионами с усилившейся после реабилитации ФК. Это может быть проявлением адаптивной нейропластиичности с переносом функциональной активности на противоположную гемисферу. Гипотеза дополнительно подтверждается тем, что в динамике после реабилитации снизились интегративные показатели со стороны левой надкраевой извилины (степени посредничества,  $p<0,05$ ,  $T=-2,37$ ), повысился коэффициент кластеринга (характеризующий степень функциональной изоляции региона,  $p<0,05$ ,  $T=3,9$ .) при этом у пациентов с РС по сравнению с нормой данным показатель снижен ( $p<0,01$ ,  $T=-2,75$ ), также снижена локальная эффективность,  $p<0,01$ ,  $T=-2,88$ ).

На основании межсетевых взаимодействий между сетью пассивного режима работы мозга, сетью определения значимости (СОЗ) и центральной исполнительной сетью (ЦИС) построена модель «трехсетевого взаимодействия» – научный подход к изучению коннективности, рассматривающий СПРРМ и другие две сети в качестве функциональных антагонистов, когда в норме активация СОЗ

или ЦИС должна приводить к снижению активности СПРРМ (De Ridder D. et al., 2022).

Повышение коннективности между сетью пассивного режима работы мозга и сетью определения значимости на фоне РС может быть проявлением гиперкомпенсаторного ответа на заболевание. Это частично подтверждается исследованием R. Meijboom et al., (2023), описавших атрофию передней поясной коры на фоне РС по данным МР-морфометрии.

Также у пациентов с РС мы выявили усиление функциональной связанности между левой покрышкой и предклиньем и поясной корой ( $p<0,01$ ,  $T=5,82$ ), тогда как на фоне реабилитации снижалось влияние мозжечковых сетей и бледного шара на левую покрышку. Непосредственные связи между покрышкой и сетью пассивного режима работы мозга на фоне РС описаны не были.

К нормальным функциям СПРРМ относят планирование, мечтания, осуществление концентрации внутреннего и внешнего внимания, визуально-пространственную обработку поступившей информации (Xie H. et al., 2022). По данным G. Bommarito et al., (2022), у пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом определялось ограничение динамической функциональной активации со стороны данной сети покоя.

Левосторонний сдвиг функциональной коннективности в СПРРМ на фоне РС был описан в исследовании D. Veréb et al., (2022), в т.ч. со снижением латеральности в угловых извилинах и нижних теменных дольках. A. Carotenuto et al., (2022) также выявили усиление центральности со стороны СПРРМ на фоне РС, причем степень повышения коррелировала со степенью выраженности когнитивного дефицита.

Повышение ФК между СПРРМ и лобно-теменной сетью на фоне рассеянного склероза описаны в исследовании A. Romanello et al., (2022). O. Marchesi et al., (2022), в свою очередь, связали повышение ФК в СПРРМ с большей производительностью системы памяти у пациентов с РС, при этом снижение ФК коррелировало с ухудшением внимания.

Повышение ФК между СПРМ и правыми средней и верхней лобной извилиной было описано в исследовании J. Benito-León et al., (2023) на фоне радиологически изолированного РС по сравнению с нормой, в частности повышение ФК в задней поясной коре и правом предклинье, что может свидетельствовать о компенсаторном характере данных изменений.

Выявленные противоречия могут свидетельствовать о различной степени выраженности компенсаторных и декомпенсаторных изменений коннектома головного мозга на фоне рассеянного склероза. Данную гипотезу подтверждает исследование Has A.C. Silemek et al., (2023), по результатам которого у пациентов с РС определяется как повышение, так и снижение функциональной коннективности в структурах сети пассивного режима работы мозга, коррелирующее с ухудшением концентрации и памяти, причем повышение ФК может мимикрировать под механизмы реорганизации коннектома на фоне здорового старения.

На фоне рассеянного склероза отмечается ослабление связанности между полюсом левой височной доли и латеральной корой левой затылочной доли ( $p<0,01$ ,  $T=-5,52$ ). Наличие изменений в полюсах височных долей по данным T.A. Fuchs et al., (2022) связано с меньшей степенью выраженности депрессивных симптомов и когнитивного дефицита. X. Shao et al. (2022) в своем исследовании описали большую организованность микроструктуры полюсов височных долей у профессиональных гольфистов. Ослабление связанности по результатам нашего исследования может быть проявлением маладаптивной нейропластичности на фоне РС.

При оценке параметров графов у пациентов с рассеянным склерозом в нашем исследовании определяется снижение кластеринга со стороны префронтальной коры левой лобной доли ( входящей в центральную исполнительную сеть) по сравнению со здоровыми добровольцами ( $p<0,05$ ,  $T=-2,11$ ), что отражает процесс нейропластичности с уменьшением вовлеченности латеральной префронтальной коры в межсетевые взаимодействия. В других работах выявленные изменения параметров графов на фоне РС не описаны. При этом по данным G. Bommarito et

al., (2022), у пациентов с РС определяется нарушение коактивации между центральной исполнительной сетью и СПРРМ с нарастанием степени выраженности в динамике. При этом A. Romanello et al., (2022) описали усиление коннективности между лобно-теменной сетью, соматомоторной сетью и СПРРМ на фоне РС.

При выполнении RRS-обсчета для оценки различий между пациентами с рассеянным склерозом и здоровыми добровольцами при РС было выявлено усиление коннективности между левой затылочно-височной фузиформной корой и височно-затылочной корой правой средней височной извилины, а также задними отделами правой верхней теменной извилины ( $p<0,05$ ). Выявленные изменения могут быть проявлением адаптивного процесса в качестве проявлений основного заболевания с активацией межполушарной коннективности.

Резюмируя выявленные изменения, после комплексной реабилитации происходило два параллельных процесса: уменьшение степени выраженности компенсаторных изменений со стороны центральной исполнительной сети, функциональных регионов мозжечка и вспомогательной моторной коры, а также активация структур, ответственных за анализ сложной сенсомоторной информации, с дезактивацией структур базальных ядер, участвующих в осуществлении негативного эмоционального ответа. Остаются неоднозначными взаимоотношения между треугольной частью левой нижней лобной извилины и сенсомоторными регионами левой гемисфера, а также между правым гиппокампом и СПРРМ, однако изменение их ФК после реабилитации достоверно не носит дезадаптивный характер.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассеянный склероз остается главной причиной нетравматической неврологической инвалидизации в группе молодых взрослых пациентов. Растущая распространенность РС и высокие социально-экономические затраты, связанные с данным заболеванием, определяют необходимость оптимизации лечебно-восстановительной тактики, используемой для стабилизации пациентов.

Использование препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, в корне изменило эволюцию РС, тем не менее, изолированное применение медикаментозной терапии не влияет на функциональный статус пациентов и степень их мобильности – таким образом, основным способом восстановления жизнедеятельности становится проведение адекватной комплексной реабилитации. По данным исследователей, двигательные нарушения встречаются у 50-80% пациентов с рассеянным склерозом на ранних и умеренных стадиях и являются ключевой причиной, приводящей к значимому ограничению мобильности и самообслуживания.

В основе современных реабилитационных мероприятий лежат представления о нейропластичности – способности головного мозга изменять свою функциональную активность в ответ на внешние или внутренние раздражители с целью стабилизации его функционирования и компенсации потенциально нарушенных функций. Существуют различные подходы к оценке нейропластичности, но наиболее доступной неинвазивной методикой стало применение функциональной МРТ, в том числе в состоянии покоя.

Несмотря на активное изучение процессов нейропластичности на фоне различных заболеваний и состояний, в том числе и изменений структурной и функциональной коннективности у пациентов с рассеянным склерозом, в настоящее время отсутствуют данные об механизмах функционального ответа головного мозга в ответ на комплексные реабилитационные мероприятия.

Углубленное понимание изменений коннектома в сочетании с анализом клинического эффекта от проведенной реабилитации может расширить представления о процессах функциональной реорганизации головного мозга, позволит выделить потенциальные точки приложения последующих реабилитационных мероприятий, тем самым обеспечив их оптимизацию и индивидуальный подход к пациентам.

Таким образом, целью нашего исследования стало улучшение диагностики функциональных изменений головного мозга с построением коннектома у пациентов с легким и умеренным нарушением амбулаторности на фоне рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза.

На момент участия в исследовании все пациенты ( $N=39$ ) находились в стойкой ремиссии, подтвержденной неврологом, получали индивидуальные курсы ПИТРС без изменений – таким образом, было ограничено потенциальное влияние модифицируемых клинических факторов на полученные результаты функциональной МРТ покоя. Среди пациентов преобладали женщины (62%,  $N=24$ ), что приблизительно соответствует средней половой распространенности рецидивирующе-ремиттирующего типа течения РС среди общей популяции. Нами не учитывалась длительность заболевания в качестве потенциального фактора, влияющего на перестройку функциональных связей головного мозга, однако последовательное изучение индивидуальных и внутригрупповых изменений с применением автоматизированного обсчета и дальнейшей статистической обработки с коррекцией р-значений позволило выявить функциональные изменения коннектома, характерные для всех участников исследования.

Все пациенты, включенные в исследования, проходили первичную структурную и функциональную МРТ покоя на этапе госпитализации.

По данным конвенциональной МРТ, степень структурных изменений головного мозга на фоне рассеянного склероза у пациентов из наблюдавшейся группы была выражено неоднородной: количество очагов колебалось от <20 (у 23% пациентов,  $N=9$ ) до >40 (у 36% пациентов,  $N=14$ ), кортикальная атрофия и заместительное расширение наружных ликворных пространств отсутствовали (у

22% пациентов, N=8) или преимущественно проявлялись в легкой степени – в 65% случаев (N=25).

На втором этапе пациенты проходили комплексную стационарную нейрореабилитацию с преимущественной направленностью на восстановление двигательных функций: в зависимости от индивидуальных потребностей применялись как классические аэробные тренировки и программы ЛФК, так и упражнения на стабилоплатформе с системой биологической обратной связи, а также физиотерапевтическое лечение, направленное на снижение выраженности спастичности и коррекцию сопутствующей патологии. Длительность реабилитации составляла 35 дней, за время прохождения пациенты в среднем получали порядка 200 процедур.

Контрольная функциональная МРТ покоя проводилась в двух точках: сразу после окончания курса нейрореабилитации и через один месяц после ее завершения. Обследование группы здоровых добровольцев проводилось с целью сравнения с ней группы пациентов с РС с дальнейшим выявлением изменений коннектома на фоне заболевания – это облегчало последующее разграничение между адаптивными и малъадаптивными функциональными изменениями головного мозга.

Несмотря на различия в структурных изменениях и тяжести клинических проявлений рассеянного склероза, а также разнообразной степени выраженности клинико-функционального ответа на проведенную нейрореабилитацию, у всех пациентов были выявлены однотипные функциональные изменения коннектома по данным фМРТ покоя, протекавшие по двум основным направлениям.

Во-первых, было выявлено снижение степени выраженности компенсаторной активации со стороны структур, входящих в мозжечковые сети покоя, центральную исполнительную сеть, СОЗ, СПРРМ, снижалась функциональная активность левой вспомогательной двигательной коры.

Во-вторых, в ответ на реабилитационные мероприятия было выявлено повышение функциональной активности структур, участвующих в сложном планировании, обработке сенсомоторной информации, осуществлении

комплексной двигательной активности, а также, в наибольшей степени, обеспечении функциональной связи «глаз-рука», постурального контроля и анализа зрительной информации в целом. Также было выявлено снижение функциональной коннективности со стороны левого бледного шара, обеспечивающего оборонительное поведение и участвующего в формировании эмоций страха и тревожности, что может объяснять клиническое улучшение по показателям тревожности и депрессии по шкалам HADS T+D.

Несмотря на низкую статистическую значимость изменений клинико-неврологических показателей в динамике ( $p>0,05$ ), по средним показателям пациенты демонстрировали увеличение дальности и скорости ходьбы, восстановление баланса и функции правой верхней конечности. Выраженной динамики при оценке когнитивного статуса пациентов выявлено не было. Статистическая неоднородность, более вероятно, связана с различной степенью выраженности моторного дефицита у исследуемых пациентов, а также с применением высокоинтенсивного подхода к восстановительному лечению: пациенты с большим неврологическим дефицитом после реабилитации продемонстрировали высокую степень утомляемости.

Активация механизмов стабилизации и компенсаторного ответа выявлялась как при обследовании сразу после завершения реабилитации, так и при оценке изменений в отсроченном периоде (через месяц), причем функциональные регионы со статистически значимым изменением связанности совпадали частично, что свидетельствует о наличии отсроченных механизмов нейропластиичности после курса нейрореабилитации.

Таким образом, клинический положительный ответ на комплексную нейрореабилитацию может быть связан с активацией структур, обеспечивающих пространственное восприятие, анализ сложной сенсомоторной информации, а также постуральный контроль.

Современные методики нейровизуализации позволяют более подробно изучить процессы нейропластиичности, в том числе и оценить функциональную перестройку головного мозга после применения реабилитационных мероприятий,

что может иметь значение для планирования курсов реабилитации в целом в связи с возможностью выявлять потенциальные точки приложения нейрореабилитации.

Также проведенное исследование дополнительно обосновало важность применения комплексного подхода к реабилитационным мероприятиям с одновременным вовлечением как двигательных, так и сенсорных структур, участвующих в анализе сложной зрительной информации.

Используемое в ходе исследования оборудование (магнитно-резонансный томограф с индукцией магнитного поля в 1,5Тл) является широко распространенным среди стационаров, на базе которых рутинно проводятся реабилитационные мероприятия, а также используется на уровне амбулаторного звена – таким образом, оптимизированный протокол обследования возможно применять вне узкоспециализированных учреждений.

## ВЫВОДЫ

1. Проведение комплексной МРТ с применением оптимизированного протокола и функциональной МРТ покоя у пациентов с рецидивирующе-рецидивирующим типом течения рассеянного склероза позволяет выявить достоверные ( $p<0,05$ ) изменения коннектома в динамике после реабилитации.

Дополнительные программные компоненты постпроцессинговой обработки (SPM, CONN) отображают выявленную перестройку функциональных связей в графическом и цифровом эквивалентах ( $p<0,05$ ).

2. После курса проведенной реабилитации определяется ослабление функциональной связанности между передней мозжечковой сетью и правой покрышкой ( $p<0,01$ ,  $T=-8,5$ ), между передними отделами правой парагиппокампальной извилины и предклиньем, прилежащими отделами латеральной коры затылочных долей правой и левой гемисфер ( $p<0,01$ ,  $T=-9,93$ ), между левым бледным шаром и левой височно-теменной покрышкой ( $p<0,01$ ,  $T=-6$ ). Усиливается функциональная связанность между передней мозжечковой сетью и левой зрительной сетью ( $p<0,01$ ,  $T=8,4$ ), между правой ножкой мозжечка и задними отделами левой нижней височной извилины ( $p<0,01$ ,  $T=6,79$ ), между задними отделами правой надкраевой извилины и предклиньем, правой верхней теменной долькой ( $p<0,01$ ,  $T=7,08$ ).

3. Выявленные функциональные изменения головного мозга сопровождаются улучшением по средним показателям клинико-неврологических шкал и опросников ( $p>0,05$ ).

4. Через месяц после реабилитации отмечается ослабление связанности между левым бледным шаром и латеральной корой правой затылочной доли ( $p<0,01$ ,  $T=-11,6$ ), усиление связанности между правым таламусом и правой затылочной долей ( $p<0,01$ ,  $T=9,69$ ), между левой средней височной извилиной и левой гемисферой мозжечка ( $p<0,01$ ,  $T=9,29$ ), а также полюсом левой лобной доли

( $p<0,01$ ,  $T=8,88$ ), между правой внутритеменной бороздой и полюсом левой височной доли ( $p<0,01$ ,  $T=8,16$ ).

5. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с РС определяется усиление связанности между левой надкраевой извилиной и предклиньем, а также латеральной корой левой затылочной доли ( $p<0,01$ ,  $T=5,71$ ), между левой покрышкой и предклинием и поясной корой ( $p<0,01$ ,  $T=5,82$ ). На фоне рассеянного склероза отмечается ослабление связанности между полюсом левой височной доли и латеральной корой левой затылочной доли ( $p<0,01$ ,  $T=-5,52$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с РС, поступающим для проведения комплексной нейрореабилитации, рекомендовано проведение функциональной МРТ покоя для определения степени выраженности функционального ответа коннектома на проведенное лечение.

2. В рамках постпроцессинговой обработки полученных данных фМРТ покоя рекомендовано к применению программное обеспечение с открытым кодом и наличием интуитивно понятного графического интерфейса, позволяющего использовать CONN медицинским работникам, не владеющим специализированными языками программирования и не обладающим соответствующим образованием.

3. При выборе параметров сканирования для настройки дополнительных импульсных последовательностей, в т.ч. BOLD, рекомендовано использовать открытые протоколы Human connectome project с целью унификации получаемых данных ([http://www.humanconnectomeproject.org/wpcontent/uploads/2014/08/HCP\\_Protocol.pdf](http://www.humanconnectomeproject.org/wpcontent/uploads/2014/08/HCP_Protocol.pdf)).

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В первую очередь, перспективным направлением является увеличение наблюдаемой выборки с целью изучения процессов нейропластичности у пациентов с большей степенью нарушения мобильности на фоне рассеянного склероза ( $EDSS > 6,5$ ), выявлению различий в рамках функциональных подгрупп с разделением по направленности большего функционального дефицита – моторного, сенсорного, когнитивного, а также выявлению особенностей реабилитационного ответа у пациентов с прогрессирующими типами течения рассеянного склероза.

Потенциально актуальным является изучение структурных изменений после проведенной реабилитации с исследованием данных МР-трактографии, МР-морфометрии и МР-спектроскопии, а также новых импульсных последовательностей и машинного анализа структурных данных.

В рамках перспектив со стороны машинного обсчета данных возможна разработка и внедрение в практику систем автоматического обсчета на основе технологий больших данных с активным использованием систем искусственного интеллекта.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИ – взвешенные изображения

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения

ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

МР – магнитно-резонансный (ая, ое, ые)

МРТ – магнитно-резонансная томография

РС – рассеянный склероз

СОЗ – сеть определения значимости

СПРРМ – сеть пассивного режима работы мозга

ФА – фракционная анизотропия

ФК – функциональная коннективность

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

фМРТп – функциональная магнитно-резонансная томография в покое

ЦИС – центральная исполнительная сеть

ЦНС – центральная нервная система

DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicine – стандарт обработки, хранения, передачи, печати и визуализации медицинских изображений

EDSS – Expanded Disability Status Scale – расширенная шкала оценки степени инвалидизации

NIftI – Neuroimaging Informatics Technology Initiative – инициатива технологии нейровизуализации информатики

NODDI – neurite orientation dispersion and density imaging – неврально-ориентированная дисперсия и плотностные изображения

RRS – ROI-to-ROI Correlation – корреляция связности регионов интереса

SBC – Seed-Based Correlation – карты на основе корреляции начальных значений

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритм физической реабилитации пациентов с рассеянным склерозом: практический опыт / Т.А. Кузьминова, Я.В. Федоренко, Г.Е. Иванова (Костромитинова) [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. — 2023. — Т. 5. — № 4. — С. 269-278.
2. Водянова (Баранова), О.В. Стандарты протоколов МРТ в диагностике рассеянного склероза / О.В. Водянова (Баранова), А.С. Александрович, И.А. Мазуро // Медицинские Новости. — 2023. — Т. 343. — № 4. — С. 21-27.
3. Воинова, К.В. Реабилитация ходьбы и баланса при рассеянном склерозе с помощью прогрессивных тренировок мощности с отягощением: опыт пилотного исследования / К.В. Воинова, Г.С. Макшаков, Е.П. Евдошенко // Физическая И Реабилитационная Медицина, Медицинская Реабилитация. — 2021. — Т. 3. — № 3. — С. 260-269.
4. Всероссийское общество неврологов. Клинические рекомендации. Рассеянный склероз. Минздрав РФ — 2022. — 121с.
5. Выявление особенностей патогенеза различных фенотипов рассеянного склероза на основе изучения морфологической и функциональной организации подкорковых структур / А.Г. Труфанов, А.Ю. Полушин, Е.А. Горбунова, М.В. Лукин // Российский журнал персонализированной медицины. — 2023. — Т. 3. — № 1. — С. 27-42.
6. Гипербарическая оксигенация в комплексной терапии рассеянного склероза / Г.В. Звягин, Е.Б. Гладкова, А.А. Богданов, В.Н. Кошелева // Многопрофильный Стационар. — 2023. — Т. 10. — № 1. — С. 42-43.
7. Гурьянова (Кирпичникова), Е.А. Эффективность функциональной стимуляции при рассеянном склерозе (обзор литературы) / Е.А. Гурьянова (Кирпичникова), В.В. Кирьянова // Вестник Восстановительной Медицины. — 2020. — № 5 (99). — С. 107-119.

8. Изучение заболеваемости и частоты возможных факторов риска рассеянного склероза / А.В. Светличная, Ю.Е. Вязовиченко, Н.В. Торчинский, В.А. Коршунов // Фундаментальная и клиническая медицина. — 2021. — Т. 6. — № 4. — С. 98-105.

9. Касимова, Е.А. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения у больных рассеянным склерозом / Е.А. Касимова, А.И. Ермолаева // Вестник новых медицинских технологий. — 2024. — Т. 31. — № 2. — С. 14-18.

10. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза в российской федерации [Электронный ресурс] / И.В. Бойнова, Д.В. Самарина, А.В. Каторова, Н.Г. Токарева // Современные проблемы науки и образования (Modern Problems of Science and Education). — 2022. — № 5. — С. 3. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32006>

11. Клинические маркеры неблагоприятного течения рассеянного склероза / М.С. Матросова (Куприянова), Г.Н. Бельская (Сова), В.В. Брюхов [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2023. — Т. 17. — № 3. — С. 41-48.

12. Когнитивные нарушения и методы их терапии у пациентов с рассеянным склерозом / А.Х. Забирова, И.С. Бақулин, А.Г. Пойдашева [и др.] // Альманах Клинической Медицины. — 2023. — Т. 51. — № 2. — С. 110-125.

13. Курушина, О.В. Рассеянный склероз: механизмы нейропластичности и возможности терапии / О.В. Курушина, Р.С. Рохас, Ю.С. Воробьёва (Лезина) // Эффективная Фармакотерапия. — 2022. — Т. 18. — № 33. — С. 36-41.

14. Магнитно-резонансная томография в диагностике рассеянного склероза / И.А. Кротенкова, С.Н. Морозова, В.В. Брюхов, М.В. Кротенкова // Академия медицины и спорта. — 2021. — Т. 2. — № 3. — С. 17-24.

15. Медицинская реабилитация при нарушениях ходьбы у больных рассеянным склерозом / С.А. Рябов, А.Н. Бойко, И.А. Беляева [и др.] // Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2022. — Т. 122. — № 7-2. — С. 14-18.

16. Место виртуальной реальности в реабилитации пациентов с рассеянным склерозом / Ю.Е. Коржова, А.А. Фукс, А.С. Ключков [и др.] // Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика. — 2023. — Т. 15. — № S1. — С. 8-14.

17. Микробные агенты как триггеры развития рассеянного склероза / А.В. Лапштаева, Ю.Г. Абросимова, Т.Я. Еремкина, Ю.А. Костина // Инфекция И Иммунитет. — 2021. — Т. 11. — № 6. — С. 1050-1056.

18. Москвина, Е.Ю. Методы когнитивной реабилитации у пациентов с рассеянным склерозом / Е.Ю. Москвина, Л.И. Волкова, О.В. Корякина // Альманах Клинической Медицины. — 2022. — Т. 50. — № 5. — С. 321-328.

19. Невропатические болевые синдромы у больных с рассеянным склерозом: патогенез, диагностика, тактика ведения пациентов / Д.В. Киселев, Н.Н. Спирин, Н.С. Баранова, М.С. Карпова // Русский медицинский журнал. — 2022. — Т. 6. — № 10. — С. 556-562.

20. Нейропластиность и восстановление нарушенных функций после инсульта / А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова, А.В. Белопасова, И.В. Пряников // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. — 2019. — Т. 1. — № 2. — С. 32-36.

21. Омарова, М.А. Возможность использования ассоциированных с рассеянным склерозом вариантов митохондриального генома для предсказания развития рассеянного склероза / М.А. Омарова, А.Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2021. — Т. 121. — № 7-2. — С. 62-64.

22. Оценка двигательных навыков верхних конечностей с использованием компьютерной кинетической системы у пациентов с рассеянным склерозом / И.Е. Шумаков, А.С. Лешонков, Е.А. Вехина, Д.С. Касаткин // Альманах Клинической Медицины. — 2023. — Т. 51. — № 1. — С. 45-52.

23. Оценка эффективности использования ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в сочетании с тренировками с биологической обратной связью и дифференцированной нейропсихологической коррекцией у пациентов с

прогрессирующим рассеянным склерозом / А.Г. Буняк (Недзьведь), С.А. Лихачев, Г.В. Забродец [и др.] // Неврология И Нейрохирургия. Восточная Европа. — 2023. — Т. 13. — № 2. — С. 187-202.

24. Петрушанская, К.А. Первые результаты применения функциональной электрической стимуляции мышц при ходьбе у пациентов с рассеянным склерозом / К.А. Петрушанская, С.В. Котов, В.Ю. Лиждвой // Российский Журнал Биомеханики. — 2022. — Т. 26. — № 2. — С. 42-55.

25. Применение диффузионно тензорной МРТ в диагностике перинатального гипоксически ишемического поражения головного мозга у недоношенных новорожденных / В.С. Львов, Д.О. Иванов, А.В. Поздняков [и др.]. // Визуализация в медицине. — 2024. — Т. 6. — № 1. — С. 3-10.

26. Применение диффузионно-тензорной томографии с трактографией для оценки пирамидной системы у пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом / А.Н. Пешкин, Г.Т. Тония, Е.А. Степанова [и др.] // Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика. — 2024. — Т. 16. — № 3. — С. 31-37.

27. Прогностические маркеры рассеянного склероза / В.М. Алифирова, Е.М. Каменских, Е.С. Королева [и др.] // Журнал Неврологии И Психиатрии Им. С.с. Корсакова. — 2022. — Т. 122. — № 2. — С. 22-27.

28. Психоневрологические последствия и радиологические проявления перенесенной COVID-19-инфекции / Т.Н. Трофимова, А.А. Богдан, Е.И. Виноградова [и др.]. // Лучевая диагностика и терапия. — 2024. — Т. 4. — № 15. — С. 7-22.

29. Реабилитация нарушений ходьбы и баланса при рассеянном склерозе с помощью прогрессивной тренировки мощности с сопротивлением: рандомизированное контролируемое исследование / Г.С. Макшаков, А.П. Мазур, М.О. Садовских [и др.] // Вестник Восстановительной Медицины. — 2023. — Т. 22. — № 3. — С. 17-28.

30. Рябов, С.А. Отличительные параметры ходьбы у пациентов с рассеянным склерозом, зависящие от профиля ее дисфункции / С.А. Рябов, А.Н.

Бойко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2023. — Т. 15. — № 0. — С. 26-30.

31. Симптом центральной вены при магнитно-резонансной диагностике рассеянного склероза / Е.А. Потемкина, И.А. Турчинская, А.Ю. Ефимцев [и др.] // Вестник Медицинского Института «Реавиз»: Реабилитация, Врач И Здоровье. — 2024. — Т. 14. — № 2. — С. 123-130.

32. Стато-локомоторные нарушения у пациентов с рассеянным склерозом: возможности применения БОС-стабилометрического тренинга для целенаправленного восстановления / Е.В. Костенко (Ружина), Л.В. Петрова (Багирь), М.А. Энеева (Зумакулова), Д.С. Зуев // Вопросы Курортологии, Физиотерапии И Лечебной Физической Культуры. — 2020. — Т. 97. — № 6-2. — С. 60-61.

33. Структурная реорганизация проводящих путей белого вещества головного мозга у пациентов со спастической диплегией после транслингвальной нейростимуляции / К.С. Анпилогова, Д.С. Чегина, Т.С. Игнатова (Азалецкая) [и др.] // Трансляционная Медицина. — 2021. — Т. 8. — № 4. — С. 26-33.

34. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя у пациентов с рассеянным склерозом до и после проведения высокодозной иммуносупрессивной терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Е.А. Потемкина, А.Г. Труфанов, А.Ю. Ефимцев [и др.] // Известия Российской Военно-Медицинской Академии. — 2024. — Т. 43. — № 3. — С. 291-299.

35. Шабалина, Д.О. Использование веб\_портала «нейродом» для дистанционной реабилитации пациентов с рассеянным склерозом / Д.О. Шабалина // Children's Medicine of the North-West. — 2023. — Т. 11. — № S. — С. 84.

36. Ясинская, Я.К. Методика коррекции ортопедических нарушений стоп у пациентов с рассеянным склерозом / Я.К. Ясинская // Российский Журнал Спортивной Науки: Медицина, Физиология, Тренировка. — 2023. — Т. 2. — № 2. - DOI:10.24412/2782-6570-2023\_02\_02\_7

37. 2.5-Year changes of connectivity dynamism are relevant for physical and cognitive deterioration in multiple sclerosis / M.A. Rocca, G. D'Amore, P. Valsasina [et al.] // Multiple Sclerosis (Hounds Mills, Basingstoke, England). — 2024. — Vol. 30. — № 4-5. — P. 546-557.

38. A novel, integrative approach for evaluating progression in multiple sclerosis: development of a scoring algorithm / C. Tolley, D. Piani-Meier, S. Bentley [et al.] // JMIR medical informatics. — 2020. — Vol. 8. — № 4. — P. e17592.

39. A pilot randomized controlled trial of robotic exoskeleton-assisted exercise rehabilitation in multiple sclerosis / G.J. Androwis, B.M. Sandroff, P. Niewrzol [et al.] // Multiple Sclerosis and Related Disorders. — 2021. — Vol. 51. — P. 102936.

40. A pilot study of the effects of running training on visuospatial memory in MS: A stronger functional embedding of the hippocampus in the default-mode network? / M. Huiskamp, L. Moumdjian, P. van Asch [et al.] // Multiple Sclerosis. — 2020. — Vol. 26. — № 12. — P. 1594-1598.

41. A randomized trial predicting response to cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: Is there a window of opportunity? / S.E. Prouskas, M.M. Schoonheim, M. Huiskamp [et al.] // Multiple Sclerosis (Hounds Mills, Basingstoke, England). — 2022. — Vol. 28. — № 13. — P. 2124-2136.

42. A systematic review of microstructural abnormalities in multiple sclerosis detected with NODDI and DTI models of diffusion-weighted magnetic resonance imaging / M. Caranova, J.F. Soares, S. Batista [et al.] // Magnetic Resonance Imaging. — 2023. — Vol. 104. — P. 61-71.

43. Aberrant functional connectivity of the globus pallidus in the modulation of the relationship between childhood trauma and major depressive disorder / J. Xia, X. Lin, T. Yu [et al.] // Journal of psychiatry & neuroscience: JPN. — 2024. — Vol. 49. — № 4. — P. 218-232.

44. Abnormal functional connectivity in radiologically isolated syndrome: A resting-state fMRI study / J. Benito-León, A.B. Del Pino, Y. Aladro [et al.] // Multiple Sclerosis (Hounds Mills, Basingstoke, England). — 2023. — Vol. 29. — № 11-12. — P. 1393-1405.

45. Abnormal thalamic functional connectivity correlates with cardiorespiratory fitness and physical activity in progressive multiple sclerosis / F. Romanò, R.W. Motl, P. Valsasina [et al.] // Journal of Neurology. — 2023. — Vol. 270. — № 6. — P. 3213-3224.
46. Additive and interaction effects of working memory and motor sequence training on brain functional connectivity / P. Zuber, L. Gaetano, A. Griffa [et al.] // Scientific Reports. — 2021. — Vol. 11. — № 1. — P. 23089.
47. Advanced diffusion MRI and image texture analysis detect widespread brain structural differences between relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis / O. Oladosu, W.-Q. Liu, L. Brown [et al.] // Frontiers in Human Neuroscience. — 2022. — Vol. 16. — P. 944908.
48. Age-dependent brain morphometry in Major Depressive disorder / A. Myoraku, A. Lang, C.T. Taylor [et al.] // NeuroImage. Clinical. — 2022. — Vol. 33. — P. 102924.
49. Altered amide proton transfer weighted and diffusion signals in patients with multiple sclerosis: correlation with neurofilament light chain and disease duration / J. Huang, Y. Liang, Y. Shan [et al.] // Frontiers in Neuroscience. — 2023. — Vol. 17. — P. 1137176.
50. Altered anterior default mode network dynamics in progressive multiple sclerosis / G. Bommarito, A. Tarun, Y. Farouj [et al.] // Multiple Sclerosis (Hounds Mills, Basingstoke, England). — 2022. — Vol. 28. — № 2. — P. 206-216.
51. Altered functional connectivity during performance feedback processing in multiple sclerosis / C.J. Cagna, A.O. Ceceli, J. Sandry [et al.] // NeuroImage. Clinical. — 2023. — Vol. 37. — P. 103287.
52. Altered functional connectivity of the default mode and frontal control networks in patients with insomnia / H. Zheng, Q. Zhou, J. Yang [et al.] // CNS neuroscience & therapeutics. — 2023. — Vol. 29. — № 8. — P. 2318-2326.
53. Altered functional organization within the insular cortex in adult males with high-functioning autism spectrum disorder: evidence from connectivity-based

parcellation / T. Yamada, T. Itahashi, M. Nakamura [et al.] // Molecular Autism. — 2016. — Vol. 7. — P. 41.

54. Altered neural intrinsic oscillations in patients with multiple sclerosis: effects of cortical thickness / X. Liang, L. Wang, Y. Zhu [et al.] // Frontiers in Neurology. — 2023. — Vol. 14. — P. 1143646.

55. Altered parietal operculum cortex 2 functional connectivity in benign paroxysmal positional vertigo patients with residual dizziness: A resting-state fMRI study / Z. Chen, Y. Liu, C. Lin [et al.] // CNS neuroscience & therapeutics. — 2024. — Vol. 30. — № 2. — P. 14570.

56. Altered patterns of central executive, default mode and salience network activity and connectivity are associated with current and future depression risk in two independent young adult samples / M.A. Bertocci, Y. Afriyie-Agyemang, R. Rozovsky, [et al.] // Molecular Psychiatry. — 2023. — Vol. 28. — № 3. — P. 1046-1056.

57. Amin, M. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics / M. Amin, C.M. Hersh // Neurodegenerative Disease Management. — 2023. — Vol. 13. — № 1. — P. 47-70.

58. An investigation of the association between focal damage and global network properties in cognitively impaired and cognitively preserved patients with multiple sclerosis / A.L. Wenger, M. Barakovic, S. Bosticardo [et al.] // Frontiers in Neuroscience. — 2023. — Vol. 17. — P. 1007580.

59. An observational study to assess validity and reliability of smartphone sensor-based gait and balance assessments in multiple sclerosis: Floodlight GaitLab protocol / M.D. Rinderknecht, M. Zanon, T.A. Boonstra [et al.] // Digital Health. — 2023. — Vol. 9. — P. 20552076231205284.

60. An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis / I.M. Dighriri, A.A. Aldalbahi, F. Albeladi [et al.] // Cureus. — 2023. — Vol. 15. — № 1. — P. 33242.

61. An Update on the Measurement of Motor Cerebellar Dysfunction in Multiple Sclerosis / K.H. Kenyon, F. Boonstra, G. Noffs [et al.] // Cerebellum (London, England). — 2023. — Vol. 22. — № 4. — P. 761-775.

62. Analysis of the extent of limbic system changes in multiple sclerosis using FreeSurfer and voxel-based morphometry approaches / A.F. Abuaf, S.R. Bunting, S. Klein [et al.] // PloS One. — 2022. — Vol. 17. — № 9. — P. e0274778.
63. Angular default mode network connectivity across working memory load / D. Vatansever, A.E. Manktelow, B.J. Sahakian [et al.] // Human Brain Mapping. — 2017. — Vol. 38. — № 1. — P. 41-52.
64. Applying multidimensional computerized adaptive testing to the MSQOL-54: a simulation study / A. Giordano, S. Testa, M. Bassi [et al.] // Health and Quality of Life Outcomes. — 2023. — Vol. 21. — № 1. — P. 61.
65. Assessing the mechanisms of brain plasticity by transcranial magnetic stimulation / A. Jannati, L.M. Oberman, A. Rotenberg, A. Pascual-Leone // Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology. — 2023. — Vol. 48. — № 1. — P. 191-208.
66. Assessment of Upper Extremity Function in Multiple Sclerosis: Feasibility of a Digital Pinching Test / J.S. Graves, M. Elantkowski, Y. Zhang [et al.] // JMIR formative research. — 2023. — Vol. 7. — P. e46521.
67. Associations between respiratory function, balance, postural control, and fatigue in persons with multiple sclerosis: an observational study / R. Sanchez-Ruiz, M. de la Plaza San Frutos, M.D. Sosa-Reina [et al.] // Frontiers in Public Health. — 2024. — Vol. 12. — P. 1332417.
68. Atrophy network mapping of clinical subtypes and main symptoms in frontotemporal dementia / M. Chu, D. Jiang, D. Li [et al.] // Brain: A Journal of Neurology. — 2024. — Vol. 147. — № 9. — P. 3048-3058.
69. Barrett, L. High-resolution computed tomography in multiple sclerosis / L. Barrett, B. Drayer, C. Shin // Annals of Neurology. — 1985. — Vol. 17. — № 1. — P. 33-38.
70. BDNF Val66Met polymorphism is associated with motor recovery after rehabilitation in progressive multiple sclerosis patients / A. Giordano, F. Clarelli, M. Cannizzaro [et al.] // Frontiers in Neurology. — 2022. — Vol. 13. — P. 790360.

71. Bilateral effect of acupuncture on cerebrum and cerebellum in ischaemic stroke patients with hemiparesis: a randomised clinical and neuroimaging trial / T. Chen, T. Chen, Y. Zhang [et al.] // Stroke and Vascular Neurology. — 2024. — Vol. 9. — № 3. — P. 306-317.
72. Brain default mode network mediates the association between negative perfectionism and exercise dependence / H. Xie, F. Zhang, Y. Cao [et al.] // Journal of Behavioral Addictions. — 2022. — Vol. 11. — № 3. — P. 928-940.
73. Brain neuroplasticity in multiple sclerosis patients in functional magnetic resonance imaging studies. Part 2: Effect of aerobic training / M.R. Wachowski, M. Majos, M. Milewska-Jędrzejczak [et al.] // Polish Journal of Radiology. — 2024. — Vol. 89. — P. 328-335.
74. Brain structure variability study in pilots based on VBM / K. Xu, R. Liu, X. Chen [et al.] // PloS One. — 2023. — Vol. 18. — № 1. — P. e0276957.
75. Brain Under Fatigue - Can Perceived Fatigability in Multiple Sclerosis Be Seen on the Level of Functional Brain Network Architecture? / A.M. Sobczak, B. Bohaterewicz, A. Ceglarek [et al.] // Frontiers in Human Neuroscience. — 2022. — Vol. 16. — P. 852981.
76. Can Cognitive training Reignite Compensatory Mechanisms in Advanced Multiple Sclerosis Patients? An Explorative Morphological Network Approach / J. Frieske, D. Pareto, A. García-Vidal [et al.] // Neuroscience. — 2022. — Vol. 495. — P. 86-96.
77. Can Robotic Gait Training with End Effectors Improve Lower-Limb Functions in Patients Affected by Multiple Sclerosis? Results from a Retrospective Case-Control Study / M. Bonanno, M.G. Maggio, L. Ciatto [et al.] // Journal of Clinical Medicine. — 2024. — Vol. 13. — № 6. — P. 1545.
78. Carter, A.R. Why use a connectivity-based approach to study stroke and recovery of function? / A.R. Carter, G.L. Shulman, M. Corbetta // NeuroImage. — 2012. — Vol. 62. — № 4. — P. 2271-2280.

79. Causal computations of supplementary motor area on spatial impulsivity / A. Carpio, J.-C. Dreher, D. Ferrera [et al.] // *Scientific Reports*. — 2024. — Vol. 14. — № 1. — P. 17040.
80. Cerebellar connectome alterations and associated genetic signatures in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder / Y. Yang, J. Li, T. Li [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. — 2023. — Vol. 21. — № 1. — P. 352.
81. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement / H. Hegen, G. Arrambide, S. Gnanapavan [et al.] // *Multiple Sclerosis* (Hounds Mills, Basingstoke, England). — 2023. — Vol. 29. — № 2. — P. 182-195.
82. Chan, A. Evidence-based management of multiple sclerosis spasticity with nabiximols oromucosal spray in clinical practice: a 10-year recap / A. Chan, C.V. Silván // *Neurodegenerative Disease Management*. — 2022. — Vol. 12. — № 3. — P. 141-154.
83. Changes in diffusion tensor imaging indices in basal ganglia and thalamus of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and relation with clinical conditions: a case-control study / M. Amiri, R. Gerami, B. Shekarchi [et al.] // *European Journal of Radiology Open*. — 2023. — Vol. 10. — P. 100465.
84. Characterizing multiple sclerosis disease progression using a combined structural and functional connectivity metric / P.K. Bhattacharyya, R.J. Fox, K.E. Sakaie, [et al.] // *Magnetic Resonance Imaging*. — 2023. — Vol. 103. — P. 185-191.
85. Clairis, N. Debates on the dorsomedial prefrontal/dorsal anterior cingulate cortex: insights for future research / N. Clairis, A. Lopez-Persem // *Brain: A Journal of Neurology*. — 2023. — Vol. 146. — № 12. — P. 4826-4844.
86. Classification of multiple sclerosis clinical profiles using machine learning and grey matter connectome / B. Barile, P. Ashtari, C. Stamile [et al.] // *Frontiers in Robotics and AI*. — 2022. — Vol. 9. — P. 926255.
87. Clinical application of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis / X. Zhou, K. Li, S. Chen [et al.] // *Frontiers in Immunology*. — 2022. — Vol. 13. — P. 902658.

88. CogEx Research Team Cognitive rehabilitation and aerobic exercise for cognitive impairment in people with progressive multiple sclerosis (CogEx): a randomised, blinded, sham-controlled trial / A. Feinstein, M.P. Amato, G. Brichetto [et al.] // *The Lancet. Neurology.* — 2023. — Vol. 22. — № 10. — P. 912-924.
89. Comparative analysis of glymphatic system alterations in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder using MRI indices from diffusion tensor imaging / M. Kim, I. Hwang, J.H. Park [et al.] // *Human Brain Mapping.* — 2024. — Vol. 45. — № 5. — P. e26680.
90. Concurrent inflammation-related brain reorganization in multiple sclerosis and depression / L.S. Molina Galindo, G. Gonzalez-Escamilla, V. Fleischer [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity.* — 2024. — Vol. 119. — P. 978-988.
91. Connectomic analysis of unilateral dual-lead thalamic deep brain stimulation for treatment of multiple sclerosis tremor / J.K. Wong, B. Patel, E.H. Middlebrooks [et al.] // *Brain Communications.* — 2022. — Vol. 4. — № 2. — P. fcac063.
92. Consortium Patterns of brain atrophy in recently-diagnosed relapsing-remitting multiple sclerosis / R. Meijboom, E.N. York, A. Kampaitis [et al.] // *PloS One.* — 2023. — Vol. 18. — № 7. — P. e0288967.
93. Constraint-induced movement therapy for upper limb rehabilitation in multiple sclerosis / E. Grange, G. Ferriero, L. Dileo, C. Solaro // *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine.* — 2022. — Vol. 58. — № 3. — P. 497-498.
94. Cortical lesions, central vein sign, and paramagnetic rim lesions in multiple sclerosis: Emerging machine learning techniques and future avenues / F. La Rosa, M. Wynen, O. Al-Louzi [et al.] // *NeuroImage. Clinical.* — 2022. — Vol. 36. — P. 103205.
95. Cortical morphological changes in multiple sclerosis patients: a study of cortical thickness, sulcal depth, and local gyrification index / B. Genç, K. Aslan, S. Şen, L. İncesu // *Neuroradiology.* — 2023. — Vol. 65. — № 9. — P. 1405-1413.
96. Cost and Quality of Life of Disability Progression in Multiple Sclerosis Beyond EDSS: Impact of Cognition, Fatigue, and Limb Impairment / J. Wasem, Y. Heer, E. Karamasioti [et al.] // *PharmacoEconomics - Open.* — 2024. — Vol. 8. — № 5. — P. 665-678.

97. Coupling of brain activity and structural network in multiple sclerosis: A graph frequency analysis study / C. Ye, J. Huang, L. Liang [et al.] // Journal of Neuroscience Research. — 2022. — Vol. 100. — № 5. — P. 1226-1238.
98. Cowan, W.M. The emergence of modern neuroscience: some implications for neurology and psychiatry / W.M. Cowan, D.H. Harter, E.R. Kandel // Annual Review of Neuroscience. — 2000. — Vol. 23. — P. 343-391.
99. CSF Parvalbumin levels at multiple sclerosis diagnosis predict future worse cognition, physical disability, fatigue, and gray matter damage / S. Ziccardi, A. Tamanti, C. Ruggieri [et al.] // Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation. — 2024. — Vol. 11. — № 6. — P. e200301.
100. Cytoarchitectonic mapping of the human frontal operculum-new correlates for a variety of brain functions / N. Unger, M. Haeck, S.B. Eickhoff [et al.] // Frontiers in Human Neuroscience. — 2023. — Vol. 17. — P. 1087026.
101. Decreased temporal variabilities of functional connectivities in insula and lingual gyrus are associated with better early treatment response in patients with panic disorder / L. You, W. Jiang, X. Zhang [et al.] // Journal of psychiatry & neuroscience: JPN. — 2024. — Vol. 49. — № 6. — P. 377-387.
102. Defining a standard set of health outcomes for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis / M. Llaneza González, P. Carrascal Rueda, O. Delgado Sánchez [et al.] // Multiple Sclerosis and Related Disorders. — 2024. — Vol. 84. — P. 105501.
103. Deshpande, G. Functional parcellation of the hippocampus based on its layer-specific connectivity with default mode and dorsal attention networks / G. Deshpande, X. Zhao, J. Robinson // NeuroImage. — 2022. — Vol. 254. — P. 119078.
104. Dhanapalaratnam, R. Disorders of vision in multiple sclerosis / R. Dhanapalaratnam, M. Markoulli, AV. Krishnan // Clinical and Experimental Optometry. — 2022. — Vol. 106. — № 1. — P. 3-12.
105. Differences in resting state functional connectivity relative to multiple sclerosis and impaired information processing speed / S.L. Carter, R. Patel, J.D. Fisk [et al.] // Frontiers in Neurology. — 2023. — Vol. 14. — P. 1250894.

106. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: an updated consensus approach / A.J. Solomon G., Arrambide, W.J. Brownlee [et al.] // The Lancet. Neurology. — 2023. — Vol. 22. — № 8. — P. 750-768.
107. Differentiating Multiple Sclerosis From AQP4-Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG-Antibody Disease With Imaging / R. Cortese, Prados F. Carrasco, C. Tur [et al.] // Neurology. — 2023. — Vol. 100. — № 3. — P. 308-323.
108. Diffusion tensor imaging changes of the cortico-thalamic-striatal tracts correlate with fatigue and disability in people with relapsing-remitting MS / A. Alshehri, N. Koussis, O. Al-Iedani [et al.] // European Journal of Radiology. — 2024. — Vol. 170. — P. 111207.
109. Diffusion tensor imaging metrics as natural markers of multiple sclerosis-induced brain disorders with a low Expanded Disability Status Scale score / A.T. Krzyżak, J. Lasek, Z. Schneider [et al.] // NeuroImage. — 2024. — Vol. 290. — P. 120567.
110. Diffusion tensor imaging metrics associated with future disability in multiple sclerosis / E. Lopez-Soley, E. Martinez-Heras, E. Solana [et al.] // Scientific Reports. — 2023. — Vol. 13. — № 1. — P. 3565.
111. Diffusion tensor imaging of the physis: the ABC's / L.A. Santos, B. Sullivan, O. Kvist [et al.] // Pediatric Radiology. — 2023. — Vol. 53. — № 12. — P. 2355-2368.
112. Diffusion Tensor Imaging Revealed Microstructural Changes in Normal-Appearing White Matter Regions in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis / J. Bao, H. Tu, Y. Li [et al.] // Frontiers in Neuroscience. — 2022. — Vol. 16. — P. 837452.
113. Diffusion-derived parameters in lesions, peri-lesion and normal-appearing white matter in multiple sclerosis using tensor, kurtosis and fixel-based analysis / C.W. van der Weijden, A. van der Hoorn, J.H. Potze [et al.] // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. — 2022. — Vol. 42. — № 11. — P. 2095-2106.
114. Disease Modifying Strategies in Multiple Sclerosis: New Rays of Hope to Combat Disability? / C.M. Bellanca, E. Augello, A. Mariottini [et al.] // Current Neuropharmacology. — 2024. — Vol. 22. — № 8. — P. 1286-1326.

115. Divergent time-varying connectivity of thalamic sub-regions characterizes clinical phenotypes and cognitive status in multiple sclerosis / A. Carotenuto, P. Valsasina, M. Hidalgo de la Cruz [et al.] // Molecular Psychiatry. — 2022. — Vol. 27. — № 3. — P. 1765-1773.

116. Effect of home-based virtual reality training and telerehabilitation on balance in individuals with Parkinson disease, multiple sclerosis, and stroke: a systematic review and meta-analysis / S. Truijen, A. Abdullahi, D. Bijsterbosch [et al.] // Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. — 2022. — Vol. 43. — № 5. — P. 2995-3006.

117. Effect of whole-body cryotherapy on iron status and biomarkers of neuroplasticity in multiple sclerosis women / B. Ptaszek, S. Podsiadło, O. Czerwińska-Ledwig [et al.] // Healthcare (Basel, Switzerland). — 2022. — Vol. 10. — № 9. — P. 1681.

118. Effectiveness of robotic devices for medical rehabilitation: an umbrella review / K. Kiyono, S. Tanabe, S. Hirano [et al.] // Journal of Clinical Medicine. — 2024. — Vol. 13. — № 21. — P. 6616.

119. Effectiveness of virtual reality on balance and risk of falls in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis / A. Castellano-Aguilera, G. Biviá-Roig, F. Cuenca-Martínez [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. — 2022. — Vol. 19. — № 21. — P. 14192.

120. Effects of exercise in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis / L. Du, H. Xi, S. Zhang [et al.] // Frontiers in Public Health. — 2024. — Vol. 12. — P. 1387658.

121. Effects of motor rehabilitation on mobility and brain plasticity in multiple sclerosis: a structural and functional MRI study / E. Tavazzi, N. Bergsland, D. Cattaneo [et al.] // Journal of Neurology. — 2018. — Vol. 265. — № 6. — P. 1393-1401.

122. Effects of rhythmic-cued gait training on gait-like task related brain activation in people with multiple sclerosis / B. Helmlinger, B. Seebacher, S. Ropele [et al.] // Journal of the Neurological Sciences. — 2025. — Vol. 471. — P. 123426

123. Efficacy of remote exercise and physiotherapy programs on depressive symptoms in people with multiple sclerosis - A systematic review and meta-analysis / G.M. Kyriakatis, P.M. Lykou, Z. Dimitriadis, T. Besios // Multiple Sclerosis and Related Disorders. — 2023. — Vol. 79. — P. 105067.
124. Electrical stimulation therapy for pain and related symptoms in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis / F. Wu, X. Li, J. Liang [et al.] // Multiple Sclerosis and Related Disorders. — 2023. — Vol. 80. — P. 105114.
125. Electroconvulsive therapy disrupts functional connectivity between hippocampus and posterior default mode network / K. Gbyl, V. Labanauskas, C.C. Lundsgaard [et al.] // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. — 2024. — Vol. 132. — P. 110981.
126. Electroencephalogram microstates and functional connectivity of cybersickness / S. Nam, K.-M. Jang, M. Kwon [et al.] // Frontiers in Human Neuroscience. — 2022. — Vol. 16. — P. 857768.
127. Emerging Perspectives on MRI Application in Multiple Sclerosis: Moving from Pathophysiology to Clinical Practice / M.A. Rocca, M. Margoni, M. Battaglini [et al.] // Radiology. — 2023. — Vol. 307. — № 5. — P. e221512.
128. Energy Associated With Dynamic Network Changes in Patients With Multiple Sclerosis and Cognitive Impairment / T.A.A. Broeders, M. van Dam, G. Pontillo // Neurology. — 2024. — Vol. 103. — № 9. — P. e209952.
129. Evaluating Magnetic Resonance Diffusion Properties Together with Brain Volumetry May Predict Progression to Multiple Sclerosis / J. Stulík, M. Keřkovský, M. Kuhn [et al.] // Academic Radiology. — 2022. — Vol. 29. — № 10. — P. 1493-1501.
130. Evaluation of functional MRI-based human brain parcellation: a review / P. Moghimi, A.T. Dang, Q. Do [et al.] // Journal of Neurophysiology. — 2022. — Vol. 128. — № 1. — P. 197-217.
131. Experiences of persons with multiple sclerosis with rehabilitation-a qualitative interview study / D. Ghaidar, A. Sippel, K. Riemann-Lorenz [et al.] // BMC health services research. — 2022. — Vol. 22. — № 1. — P. 770.

132. Exploring in vivo lesion myelination dynamics: longitudinal myelin water imaging in early multiple sclerosis / H.H. Kitzler, H. Wahl, P. Kuntke [et al.] // NeuroImage. Clinical. — 2022. — Vol. 36. — P. 103192.
133. Feasibility and usability of a new home-based immersive virtual reality headset-based dexterity training in multiple sclerosis / C.P. Kamm, R. Blättler, R. Kueng, T. Vanbellingen // Multiple Sclerosis and Related Disorders. — 2023. — Vol. 71. — P. 104525.
134. FMRI insights into the neural alterations and clinical correlates in multiple sclerosis: A comprehensive overview of systematic reviews and meta-analyses / S. Rahnemayan, A. Fathalizadeh, M. Behroozi [et al.] // Brain Research Bulletin. — 2025. — Vol. 223. — P. 111278.
135. Frangou, P. Where functional MRI stops, metabolism starts / P. Frangou, W.T. Clarke // eLife. — 2022. — Vol. 11. — P. e78327.
136. From pathology to MRI and back: Clinically relevant biomarkers of multiple sclerosis lesions / H. Kolb, O. Al-Louzi, E.S. Beck [et al.] // NeuroImage. Clinical. — 2022. — Vol. 36. — P. 103194.
137. Frontotemporal structure preservation underlies the protective effect of lifetime intellectual cognitive reserve on cognition in the elderly / D. Wang, X. Li, M. Dang [et al.] // Alzheimer's Research & Therapy. — 2024. — Vol. 16. — № 1. — P. 255.
138. Functional alteration due to structural damage is network dependent: insight from multiple sclerosis / A. Bartnik, T.A. Fuchs, K. Ashton [et al.] // Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991). — 2023. — Vol. 33. — № 10. — P. 6090-6102.
139. Functional and structural brain MRI changes associated with cognitive worsening in multiple sclerosis: a 3-year longitudinal study / M. Azzimonti, P. Preziosa, E. Pagani [et al.] // Journal of Neurology. — 2023. — Vol. 270. — № 9. — P. 4296-4308.
140. Functional and structural MRI correlates of executive functions in multiple sclerosis / O. Marchesi, R. Bonacchi, P. Valsasina [et al.] // Multiple Sclerosis (Hounds Mills, Basingstoke, England). — 2022. — Vol. 28. — № 5. — P. 742-756.

141. Functional connectivity alterations between default mode network and occipital cortex in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) / T. Geffen, J. Smallwood, C. Finke [et al.] // NeuroImage. Clinical. — 2022. — Vol. 33. — P. 102915.
142. Functional connectivity dynamics reflect disability and multi-domain clinical impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis / A. Romanello, S. Krohn, N. von Schwanenflug [et al.] // NeuroImage. Clinical. — 2022. — Vol. 36. — P. 103203.
143. Functional connectivity lateralisation shift of resting state networks is linked to visuospatial memory and white matter microstructure in relapsing-remitting multiple sclerosis / D. Veréb, M.A. Kovács, K. Kocsis [et al.] // Brain Topography. — 2022. — Vol. 35. — № 2. — P. 268-275.
144. Functional gradients in the human lateral prefrontal cortex revealed by a comprehensive coordinate-based meta-analysis / M. Abdallah, G.E. Zanitti, V. Iovene, D. Wassermann // eLife. — 2022. — Vol. 11. — P. e76926.
145. Functional gradients reveal cortical hierarchy changes in multiple sclerosis / A.P. De Rosa, A. d'Ambrosio, A. Bisecco [et al.] // Human Brain Mapping. — 2024. — Vol. 45. — № 6. — P. 26678.
146. Functional hierarchy of the angular gyrus and its underlying genetic architecture / Y. Song, C. Wang, H. Cai [et al.] // Human Brain Mapping. — 2023. — Vol. 44. — № 7. — P. 2815-2828.
147. Functional network dynamics and decreased conscientiousness in multiple sclerosis / T.A. Fuchs, M.M. Schoonheim, T.A.A. Broeders [et al.] // Journal of Neurology. — 2022. — Vol. 269. — № 5. — P. 2696-2706.
148. Gajewski, B. Symbol Digit Modalities Test in progressive multiple sclerosis / B. Gajewski, I. Karlińska, M. Stasiołek // Neurologia I Neurochirurgia Polska. — 2024. — Vol. 58. — № 3. — P. 221-232.
149. Gorrell, S. Associations between aerobic exercise and dopamine-related reward-processing: Informing a model of human exercise engagement / S. Gorrell, M.E. Shott, G.K.W. Frank // Biological Psychology. — 2022. — Vol. 171. — P. 108350.

150. Gray matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis is associated with white matter lesions in connecting fibers / M. Bussas, S. Grahl, V. Pongratz, A. Berthele [et al.] // Multiple Sclerosis (Hounds Mills, Basingstoke, England). — 2022. — Vol. 28. — № 6. — P. 900-909.

151. Growing importance of brain morphometry analysis in the clinical routine: The hidden impact of MR sequence parameters / M. Rebsamen, M. Capiglioni, R. Hoepner [et al.] // Journal of Neuroradiology = Journal De Neuroradiologie. — 2024. — Vol. 51. — № 1. — P. 5-9.

152. Hao, Z. Effects of Different Exercise Therapies on Balance Function and Functional Walking Ability in Multiple Sclerosis Disease Patients-A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Z. Hao, X. Zhang, P. Chen // International Journal of Environmental Research and Public Health. — 2022. — Vol. 19. — № 12. — P. 7175.

153. Hernandez, J. Multiple sclerosis treatment review for primary care providers / J. Hernandez // The Nurse Practitioner. — 2024. — Vol. 49. — № 7. — P. 38-47.

154. Higher-order functional connectivity analysis of resting-state functional magnetic resonance imaging data using multivariate cumulants / R. Hindriks, T.A.A. Broeders, M.M. Schoonheim [et al.]// Human Brain Mapping. — 2024. — Vol. 45. — № 5. — P. e26663.

155. High-intensity interval training improves bone remodeling, lipid profile, and physical function in multiple sclerosis patients / A. Amato, P. Proia, A. Alioto [et al.] // Scientific Reports. — 2024. — Vol. 14. — № 1. — C. 16195.

156. High-resolution diffusion tensor imaging of the fornix predicts memory function in multiple sclerosis / K.A. Koenig, K.E. Sakaie, D. Ontaneda [et al.] // Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical. — 2024. — Vol. 10. — № 2. — P. 20552173241240937.

157. How patients with multiple sclerosis acquire disability / F.D. Lublin, D.A. Häring, H. Ganjgahi [et al.] // Brain: A Journal of Neurology. — 2022. — Vol. 145. — № 9. — P. 3147-3161.

158. Hsu, W.-Y. Capturing cognitive changes in multiple sclerosis by performance-based functional and virtual reality assessments / W.-Y. Hsu, Y. Goverover, R.M. Bove // Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. — 2023. — Vol. 66. — № 3. — P. 101677.
159. Identification of brain-enriched proteins in CSF as biomarkers of relapsing remitting multiple sclerosis / L.I. Wurtz, E. Knyazhanskaya, D. Sohaei [et al.] // Clinical Proteomics. — 2024. — Vol. 21. — № 1. — P. 42.
160. Identifying the white matter pathways involved in multiple sclerosis-related tremor using diffusion tensor imaging / A. Bayoumi, K.M. Hasan, J. Patino [et al.] // Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical. — 2023. — Vol. 9. — № 4. — P. 20552173231208271.
161. Imaging evaluation focused on microstructural tissue changes using tensor-valued diffusion encoding in breast cancers after neoadjuvant chemotherapy: is it a promising way forward? / E. Cho, H.J. Baek, F. Szczepankiewicz [et al.] // Gland Surgery. — 2024. — Vol. 13. — № 8. — P. 1387-1399.
162. Imaging functional neuroplasticity in human white matter tracts / T.O. Frizzell, E. Phull, M. Khan [et al.] // Brain Structure & Function. — 2022. — Vol. 227. — № 1. — P. 381-392.
163. Impact of Covid-19 emergency on rehabilitation services for Multiple Sclerosis: An international RIMS survey / G. Brichetto, A. Tacchino, L. Leocani, D. Kos // Multiple Sclerosis and Related Disorders. — 2022. — Vol. 67. — P. 104179.
164. Impairments in the default mode and executive networks in methamphetamine users during short-term abstinence / M. Gong, Y. Shen, W. Liang [et al.] // International Journal of General Medicine. — 2022. — Vol. 15. — P. 6073-6084.
165. Increased connectivity of hub networks and cognitive impairment in multiple sclerosis / K.A. Meijer, A.J.C. Eijlers, L. Douw [et al.] // Neurology. — 2017. — Vol. 88. — № 22. — P. 2107-2114.
166. Inflammatory Markers and Brain Volume in Patients with Post-traumatic Stress Disorder / C. Yang, K.-M. Choi, J. Han [et al.] // Clinical Psychopharmacology

and Neuroscience: The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology. — 2023. — Vol. 21. — № 2. — P. 359-369.

167. Influence of natalizumab on resting-state connectivity in patients with multiple sclerosis / D.G. Corrêa, E. van Duinkerken, J.G.D. Farinhas [et al.] // Journal of Central Nervous System Disease. — 2023. — Vol. 15. — P. 11795735231195775.

168. Intermediate outcomes for clinical trials of multiple sclerosis rehabilitation interventions: Conceptual and practical considerations / M. Finlayson, P. Feys, U. Dalgas, D. Kos // Multiple Sclerosis (Hounds Mills, Basingstoke, England). — 2023. — Vol. 29. — № 9. — P. 1186-1194.

169. International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework / T. Kuhlmann M., Moccia, T. Coetzee [et al.] // The Lancet. Neurology. — 2023. — Vol. 22. — № 1. — P. 78-88.

170. Intrinsic functional connectivity in the default mode network predicts mnemonic discrimination: A connectome-based modeling approach / C.N. Wahlheim, A.P. Christensen, Z.M. Reagh, B.S. Cassidy // Hippocampus. — 2022. — Vol. 32. — № 1. — P. 21-37.

171. It is Not (Always) the Mismatch That Beats You-On the Relationship Between Interaction of Early and Recent Life Stress and Emotion Regulation, an fMRI Study / A. Sokołowski, M. Folkierska-Żukowska, K. Jednoróg [et al.] // Brain Topography. — 2022. — Vol. 35. — № 2. — P. 219-231.

172. Khan, G. Epidemiology of Multiple Sclerosis: Global, Regional, National and Sub-National-Level Estimates and Future Projections / G. Khan, M.J. Hashim // Journal of Epidemiology and Global Health. — 2025. — Vol. 15. — № 1. — P. 21.

173. Kim, J.-S. Protein biomarkers in multiple sclerosis / J.-S. Kim // Encephalitis (Seoul, Korea). — 2023. — Vol. 3. — № 2. — P. 54-63.

174. Koch-Henriksen, N. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis / N. Koch-Henriksen, M. Magyari // Nature Reviews. Neurology. — 2021. — Vol. 17. — № 11. — P. 676-688.

175. Krett, J.D. Era of COVID-19 in Multiple Sclerosis Care / J.D. Krett, A. Salter, S.D. Newsome // Neurologic Clinics. — 2024. — Vol. 42. — № 1. — P. 319-340.
176. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J.F. Kurtzke // Neurology. — 1983. — Vol. 33. — № 11. — P. 1444-1452.
177. Labrakakis, C. The Role of the Insular Cortex in Pain / C. Labrakakis // International Journal of Molecular Sciences. — 2023. — Vol. 24. — № 6. — P. 5736.
178. Lamb, Y.N. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis / Y.N. Lamb // Drugs. — 2022. — Vol. 82. — № 3. — P. 323-334.
179. Larger lesion volume in people with multiple sclerosis is associated with increased transition energies between brain states and decreased entropy of brain activity / C. Tozlu, S. Card, K. Jamison [et al.] // Network Neuroscience (Cambridge, Mass.). — 2023. — Vol. 7. — № 2. — P. 539-556.
180. Lateral occipitotemporal cortex and action representation / P. Romaiguère, B. Nazarian, M. Roth [et al.] // Neuropsychologia. — 2014. — Vol. 56. — P. 167-177.
181. Lifespan neurodegeneration of the human brain in multiple sclerosis / P. Coupé, V. Planche, B. Mansencal [et al.] // Human Brain Mapping. — 2023. — Vol. 44. — № 17. — P. 5602-5611.
182. Longitudinal Changes in Cognitive Test Scores in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: An Analysis of the DECIDE Dataset / N. Castrogiovanni, J. Mostert, P. Repovic [et al.] // Neurology. — 2023. — Vol. 101. — № 1. — P. 1-11.
183. Longley, W.A. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis / W.A. Longley // Australian Journal of General Practice. — 2022. — Vol. 51. — № 4. — P. 233-237.
184. Magnetic resonance imaging for detecting lesions of multiple sclerosis: comparison with computed tomography and clinical assessment / L. Reese, T.J. Carr, R.L. Nicholson, E.K. Lepp // CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. — 1986. — Vol. 135. — № 6. — P. 639-643.
185. MAGNIMS Study group investigating functional network abnormalities and associations with disability in multiple sclerosis / A. Carotenuto, P. Valsasina, M.M. Schoonheim [et al.] // Neurology. — 2022. — Vol. 99. — № 22. — P. 2517-2530.

186. MAGNIMS Study Group MAGNIMS recommendations for harmonization of MRI data in MS multicenter studies / N. De Stefano, M. Battaglini, D. Pareto [et al.] // NeuroImage. Clinical. — 2022. — Vol. 34. — P. 102972.
187. Mahmoudi, F. Functional MRI and cognition in multiple sclerosis-Where are we now? / F. Mahmoudi, M. McCarthy, F. Nelson // Journal of Neuroimaging. — Vol. 35. — № 1. — P. e13252
188. Mahon, B.Z. Reciprocal interactions among parietal and occipito-temporal representations support everyday object-directed actions / B.Z. Mahon, J. Almeida // Neuropsychologia. — 2024. — Vol. 198. — P. 108841.
189. Mannella, K. Adaptations in muscular strength for individuals with multiple sclerosis following robotic rehabilitation: a scoping review / K. Mannella, A.C. Cudlip, M.W.R. Holmes [et al.] // Frontiers in Rehabilitation Sciences. — 2022. — Vol. 3. — P. 882614.
190. Marchina, S. Effects of melodic intonation therapy in patients with chronic nonfluent aphasia / S. Marchina, A. Norton, G. Schlaug // Annals of the New York Academy of Sciences. — 2023. — Vol. 1519. — № 1. — P. 173-185.
191. Matos Casano, H.A. Six-Minute Walk Test / H.A. Matos Casano, F. Anjum // StatPearls. — Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
192. Mey, G.M. Neurodegeneration in multiple sclerosis / G.M. Mey, K.R. Mahajan, T.M. DeSilva // WIREs mechanisms of disease. — 2023. — Vol. 15. — № 1. — P. e1583.
193. Mobility and balance rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review and dose-response meta-analysis / C. Corrini, E. Gervasoni, G. Perini // Multiple Sclerosis and Related Disorders. — 2023. — Vol. 69. — P. 104424.
194. Momsen, A.-M.H. Effective rehabilitation interventions and participation among people with multiple sclerosis: An overview of reviews / A.-M.H. Momsen, L. Ørtenblad, T. Maribo // Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. — 2022. — Vol. 65. — № 1. — P. 101529.

195. Monoaminergic network abnormalities: a marker for multiple sclerosis-related fatigue and depression / A. Carotenuto, P. Valsasina, P. Preziosa [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. — 2023. — Vol. 94. — № 2. — P. 94-101.
196. Moreno-Morente, G. Bibliometric Analysis of Research on the Use of the Nine Hole Peg Test / G. Moreno-Morente, M. Hurtado-Pomares, M.C. Terol Cantero // International Journal of Environmental Research and Public Health. — 2022. — Vol. 19. — № 16. — P. 10080.
197. Motor imagery-based brain-computer interface rehabilitation programs enhance upper extremity performance and cortical activation in stroke patients / Z.-Z. Ma, J.-J. Wu, Z. Cao [et al.] // Journal of Neuroengineering and Rehabilitation. — 2024. — Vol. 21. — № 1. — P. 91
198. Movement Disorders in Multiple Sclerosis: An Update / R. Ghosh, D. Roy, S. Dubey [et al.] // Tremor and Other Hyperkinetic Movements. — 2022. — Vol. 12. — P. 14.
199. MR myelin imaging in multiple sclerosis: A scoping review / I. Khormi, O. Al-Iedani, A. Alshehri [et al.] // Journal of the Neurological Sciences. — 2023. — Vol. 455. — P. 122807.
200. MRI markers of functional connectivity and tissue microstructure in stroke-related motor rehabilitation: A systematic review / E. Tavazzi, N. Bergsland, A. Pirastu [et al.] // NeuroImage. Clinical. — 2022. — Vol. 33. — P. 102931.
201. MRI morphometry of the anterior and posterior cerebellar vermis and its relationship to sensorimotor and cognitive functions in children / E.A. Hodgdon, R. Anderson, H.A. Azzawi [et al.]// Developmental Cognitive Neuroscience. — 2024. — Vol. 67. — P. 101385.
202. MSProDiscussTM Clinical Decision Support Tool for Identifying Multiple Sclerosis Progression / T. Ziemssen, J. Vandercappellen, V. Jordan Mondragon, G. Giovannoni // Journal of Clinical Medicine. — 2022. — Vol. 11. — № 15. — P. 4401.
203. Multi-centre classification of functional neurological disorders based on resting-state functional connectivity / S. Weber, S. Heim, J. Richiardi [et al.] // NeuroImage. Clinical. — 2022. — Vol. 35. — P. 103090.

204. Multiple sclerosis clinical forms classification with graph convolutional networks based on brain morphological connectivity / E. Chen, B. Barile, F. Durand-Dubief [et al.] // *Frontiers in Neuroscience*. — 2023. — Vol. 17. — P. 1268860.
205. Multiple Sclerosis Performance Test (MSPT): Normative study of 428 healthy participants ages 18 to 89 / S.M. Rao, M. Sokolowski, L.B. Strober [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. — 2022. — Vol. 59. — P. 103644.
206. Multiple Sclerosis, Disease-Modifying Therapies, and Infections / A.M. Langer-Gould, J.B. Smith, E.G. Gonzales [et al.] // *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*. — 2023. — Vol. 10. — № 6. — P. e200164.
207. Multiple Sclerosis: Changes in Thalamic Resting-State Functional Connectivity Induced by a Home-based Cognitive Rehabilitation Program / L. De Giglio, F. Tona, F. De Luca [et al.] // *Radiology*. — 2016. — Vol. 280. — № 1. — P. 202-211.
208. Multiple Sclerosis: Therapeutic Strategies on the Horizon / R. Talanki Manjunatha, S. Habib, S.L. Sangaraju [et al.] // *Cureus*. — 2022. — Vol. 14. — № 5. — P. e24895.
209. Multisensory mental imagery of fatigue in patients with multiple Sclerosis. Preliminary evidence from a fMRI study / B. Tomasino, C. Bonivento, S. Dal Bello [et al.] // *NeuroImage. Clinical*. — 2024. — Vol. 43. — P. 103651.
210. Myelin water imaging in relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab and interferon beta-1a / S. Kolind, S. Abel, C. Taylor [et al.] // *NeuroImage : Clinical*. — 2022. — Vol. 35. — P. 103109.
211. Myelin water imaging using a short-TR adiabatic inversion-recovery (STAIR) sequence / Y.-J. Ma, H. Jang, A.F. Lombardi [et al.] // *Magnetic Resonance in Medicine*. — 2022. — Vol. 88. — № 3. — P. 1156-1169.
212. Myelin water quantification in multiple sclerosis using short repetition time adiabatic inversion recovery prepared-fast spin echo (STAIR-FSE) imaging / D. Moazamian, H. Shaterian Mohammadi, J.S. Athertya [et al.] // *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. — 2024. — Vol. 14. — № 2. — P. 1673-1685.

213. Myeloarchitectonic plasticity in elite golf players' brains / X. Shao, D. Luo, Y. Zhou [et al.] // Human Brain Mapping. — 2022. — Vol. 43. — № 11. — P. 3461-3468.
214. Neural correlates of digital measures shown by structural MRI: a post-hoc analysis of a smartphone-based remote assessment feasibility study in multiple sclerosis / M. Ganzetti, J.S. Graves, S.P. Holm [et al.] // Journal of Neurology. — 2023. — Vol. 270. — № 3. — P. 1624-1636.
215. Neural diffusion tensor imaging metrics correlate with clinical measures in people with relapsing-remitting MS / A. Alshehri, O. Al-Iedani, J. Arm [et al.] // The Neuroradiology Journal. — 2022. — Vol. 35. — № 5. — P. 592-599.
216. Neuroplasticity of the sensorimotor neural network associated with walking aid training in people with multiple sclerosis / B.W. Fling, D.N. Martini, E. Zeeboer [et al.] // Multiple Sclerosis and Related Disorders. — 2019. — Vol. 31. — P. 1-14.
217. No Evidence of Disease Activity (NEDA) as a Clinical Assessment Tool for Multiple Sclerosis: Clinician and Patient Perspectives [Narrative Review] / S.D. Newsome, C. Binns, U.W. Kaunzner [et al.] // Neurology and Therapy. — 2023. — Vol. 12. — № 6. — P. 1909-1935.
218. NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain / H. Zhang, T. Schneider, C.A. Wheeler-Kingshott, D.C. Alexander // NeuroImage. — 2012. — Vol. 61. — № 4. — P. 1000-1016.
219. Non-invasive brain stimulation therapy on neurological symptoms in patients with multiple sclerosis: A network meta analysis / X. Zhang, Y. Huai, Z. Wei [et al.] // Frontiers in Neurology. — 2022. — Vol. 13. — P. 1007702.
220. Non-pharmacological interventions for spasticity in adults: An overview of systematic reviews / F. Khan, B. Amatya, D. Bensmail, A. Yelnik // Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. — 2019. — Vol. 62. — № 4. — P. 265-273.
221. Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography with Angiography in Multiple Sclerosis / I.-N. Chalkias, C. Bakirtzis, D. Pirounides // Healthcare (Basel, Switzerland). — 2022. — Vol. 10. — № 8. — P. 1386.

222. Optical coherence tomography angiography measurements in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis / S.Mohammadi, M. Gouravani, M.A. Salehi [et al.] // Journal of Neuroinflammation. — 2023. — Vol. 20. — № 1. — P. 85.
223. Optical coherence tomography in multiple sclerosis / A. Najafi, N. Ashoori, K. Hosseini, V. Abbasi // Medical Hypothesis, Discovery & Innovation Ophthalmology Journal. — 2023. — Vol. 12. — № 4. — P. 187-193.
224. Optimal Diffusion Gradient Encoding Scheme for Diffusion Tensor Imaging Based on Golden Ratio / L. Liu, Z. Li, Z. Zhang [et al.] // Journal of magnetic resonance imaging: JMRI. — 2022. — Vol. 55. — № 5. — P. 1571-1581.
225. Pain and the Triple Network Model / D. De Ridder, S. Vanneste, M. Smith, D. Adhia // Frontiers in Neurology. — 2022. — Vol. 13. — P. 757241.
226. Pardo, G. Outcome measures assisting treatment optimization in multiple sclerosis / G. Pardo, S. Coates, D.T. Okuda // Journal of Neurology. — 2022. — Vol. 269. — № 3. — P. 1282-1297.
227. Patient-Reported Outcome Severity and Emotional Salience Network Disruption in Multiple Sclerosis / T.A. Fuchs, C.B. Vaughn, R.H.B. Benedict [et al.] // Brain Imaging and Behavior. — 2022. — Vol. 16. — № 3. — P. 1252-1259.
228. Patterns of multiple brain network activation in dot perspective task / M.-L. Montandon, C. Rodriguez, F.R. Herrmann [et al.] // Scientific Reports. — 2023. — Vol. 13. — № 1. — P. 6793.
229. Performance in information processing speed is associated with parietal white matter tract integrity in multiple sclerosis / M. Grothe, K. Jochem, S. Strauss [et al.] // Frontiers in Neurology. — 2022. — Vol. 13. — P. 982964.
230. Periventricular gradient of T1 tissue alterations in multiple sclerosis / M. Vaneckova, G.F. Piredda, M. Andelova [et al.] // NeuroImage. Clinical. — 2022. — Vol. 34. — P. 103009.
231. Physical activity and frontoparietal network connectivity in traumatic brain injury / E.M. Tinney, M. Ai, G. España-Irla [et al.] // Brain and Behavior. — 2024. — Vol. 14. — № 9. — P. e70022.

232. Pitts, M. Generalizing the control architecture of the lateral prefrontal cortex / M. Pitts, D.E. Nee // Neurobiology of Learning and Memory. — 2022. — Vol. 195. — P. 107688.
233. Prefrontal-amygdala emotion regulation and depression in multiple sclerosis / L. Meyer-Arndt, J. Kuchling, J. Brasanac [et al.] // Brain Communications. — 2022. — Vol. 4. — № 3. — P. fcac152.
234. Present and future of the diagnostic work-up of multiple sclerosis: the imaging perspective / M. Filippi, P. Preziosa, D.L. Arnold [et al.] // Journal of Neurology. — 2023. — Vol. 270. — № 3. — P. 1286-1299.
235. Preserved brain functional plasticity after upper limb task-oriented rehabilitation in progressive multiple sclerosis / G. Boffa, A. Tacchino, E. Sbragia [et al.] // European Journal of Neurology. — 2020. — Vol. 27. — № 1. — P. 77-84.
236. Proteomics and relationship with axonal pathology in multiple sclerosis: 5-year diffusion tensor imaging study / D. Jakimovski, F. Qureshi, M. Ramanathan [et al.] // Brain Communications. — 2023. — Vol. 5. — № 3. — P. fcad183.
237. Quantitative magnetization transfer imaging in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis / E.N. York, M.J. Thrippleton, R. Meijboom [et al.] // Brain Communications. — 2022. — Vol. 4. — № 2. — P. fcac088.
238. Quantitative T1 mapping detects blood-brain barrier breakdown in apparently non-enhancing multiple sclerosis lesions / G. Donatelli, P. Cecchi, G. Migaleddu [et al.] // NeuroImage. Clinical. — 2023. — Vol. 40. — P. 103509.
239. Ranzenberger, L.R. Diffusion Tensor Imaging / L.R. Ranzenberger, J.M. Das, T. Snyder // StatPearls. — Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
240. Real world evidence of improved attention and cognition during physical therapy paired with neuromodulation: a brain vital signs study / E.D. Kirby, C.B. Jones, S.D. Fickling [et al.] // Frontiers in Human Neuroscience. — 2023. — Vol. 17. — P. 1209480.
241. Regional brain atrophy is related to social cognition impairment in multiple sclerosis / TP. Labbe, C. Montalba, M. Zurita [et al.] // Arquivos de Neuro-Psiquiatria. — 2021. — Vol. 79. — № 8. — P. 666-675.

242. Regional brain dysfunction in insomnia after ischemic stroke: A resting-state fMRI study / H. Wang, Y. Huang, M. Li // *Frontiers in Neurology*. — 2022. — Vol. 13. — P. 1025174.
243. Rehabilitation therapy versus drug-only therapy in patients with multiple sclerosis / F.M. Marcu, D. Ciobanu, I.C. Boca [et al.] // *Turkish Journal of Medical Sciences*. — 2024. — Vol. 54. — № 1. — P. 157-164.
244. Rehabilitation to Improve Gaze and Postural Stability in People With Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial / B.J. Loyd, A. Fangman, D.S. Peterson [et al.] // *Neurorehabilitation and Neural Repair*. — 2022. — Vol. 36. — № 10-11. — P. 678-688.
245. Rehabilitation treatment of multiple sclerosis / H. Duan, Y. Jing, Y. Li [et al.] // *Frontiers in Immunology*. — 2023. — Vol. 14. — P. 1168821.
246. Relaxometry and brain myelin quantification with synthetic MRI in MS subtypes and their associations with spinal cord atrophy / T. Ladopoulos, B. Matusche, B. Bellenberg [et al.] // *NeuroImage. Clinical*. — 2022. — Vol. 36. — P. 103166.
247. Reliable brain morphometry from contrast-enhanced T1w-MRI in patients with multiple sclerosis / M. Rebsamen, R. McKinley, P. Radojewski [et al.] // *Human Brain Mapping*. — 2023. — Vol. 44. — № 3. — P. 970-979.
248. Resting-state fMRI signals contain spectral signatures of local hemodynamic response timing / S.M. Bailes, D.E.P. Gomez, B. Setzer, L.D. Lewis // *eLife*. — 2023. — Vol. 12. — P. e86453.
249. Resting-state functional connectivity in multiple sclerosis patients receiving nabiximols for spasticity / A. Gajofatto, N. Cardobi, F. Gobbin [et al.] // *BMC neurology*. — 2023. — Vol. 23. — № 1. — P. 128.
250. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment / M. Haki, H.A. Al-Biati, Z.S. Al-Tameemi [et al.] // *Medicine*. — 2024. — Vol. 103. — № 8. — P. e37297.
251. Review Paper: Reporting Practices for Task fMRI Studies / F. Acar, C. Maumet, T. Heuten [et al.] // *Neuroinformatics*. — 2023. — Vol. 21. — № 1. — P. 221-242.

252. Right, but not left, posterior superior temporal gyrus is causally involved in vocal feedback control / D. Liu, Y. Chang, G. Dai [et al.] // NeuroImage. — 2023. — Vol. 278. — P. 120282.
253. Rolls, E.T. Emotion, motivation, decision-making, the orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex, and the amygdala / E.T. Rolls // Brain Structure & Function. — 2023. — Vol. 228. — № 5. — P. 1201-1257.
254. Rubinov, M. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations / M. Rubinov, O. Sporns // NeuroImage. — 2010. — Vol. 52. — № 3. — P. 1059-1069.
255. Rudebeck, P.H. Foraging with the frontal cortex: A cross-species evaluation of reward-guided behavior / P.H. Rudebeck, A. Izquierdo // Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology. — 2022. — Vol. 47. — № 1. — P. 134-146.
256. Saguil, A. Multiple Sclerosis: A Primary Care Perspective / A. Saguil, E.A. Farnell Iv, T.S. Jordan // American Family Physician. — 2022. — Vol. 106. — № 2. — P. 173-183.
257. Schoonheim, M.M. Functional plasticity in MS: friend or foe? / M.M. Schoonheim, M. Filippi // Neurology. — 2012. — Vol. 79. — № 14. — P. 1418-1419.
258. Seghier, M.L. Symptomatology after damage to the angular gyrus through the lenses of modern lesion-symptom mapping / M.L. Seghier // Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior. — 2024. — Vol. 179. — P. 77-90.
259. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein Compared With Neurofilament Light Chain as a Biomarker for Disease Progression in Multiple Sclerosis / S. Meier, E.A.J. Willemse, S. Schaedelin [et al.] // JAMA neurology. — 2023. — Vol. 80. — № 3. — P. 287-297.
260. Serum neurofilament light chain concentration predicts disease worsening in multiple sclerosis / S. Brune, E.A. Høgestøl, S.A. de Rodez Benavent [et al.] // Multiple Sclerosis (Hounds Mills, Basingstoke, England). — 2022. — Vol. 28. — № 12. — P. 1859-1870.

261. Serum Neurofilaments and OCT Metrics Predict EDSS-Plus Score Progression in Early Relapse-Remitting Multiple Sclerosis / V.E. Tiu, B.O. Popescu, I.I. Enache [et al.] // Biomedicines. — 2023. — Vol. 11. — № 2. — P. 606.
262. Shared and distinct patterns of default mode network dysfunction in major depressive disorder and bipolar disorder: A comparative meta-analysis / L. Zhang, K. Qin, N. Pan [et al.] // Journal of Affective Disorders. — 2025. — Vol. 368. — P. 23-32.
263. Shared imaging markers of fatigue across multiple sclerosis, aquaporin-4 antibody neuromyelitis optica spectrum disorder and MOG antibody disease / V. Camera, R. Mariano, S. Messina [et al.] // Brain Communications. — 2023. — Vol. 5. — № 3. — P. fcad107.
264. Somatic symptoms mediate the association between subclinical anxiety and depressive symptoms and its neuroimaging mechanisms / Z. Kong, X. Zhu, S. Chang [et al.] // BMC psychiatry. — 2022. — Vol. 22. — № 1. — P. 835.
265. Somatosensory evoked potentials and their relation to microstructural damage in patients with multiple sclerosis-A whole brain DTI study / J. Hamann, B. Ettrich, K.T. Hoffman [et al.] // Frontiers in Neurology. — 2022. — Vol. 13. — P. 890841.
266. Souza-Couto, D. Neuropsychology of the parietal lobe: Luria's and contemporary conceptions / D. Souza-Couto, R. Bretas, T.A. Aversi-Ferreira // Frontiers in Neuroscience. — 2023. — Vol. 17. — P. 1226226.
267. Stadelmann, C. Recent developments in multiple sclerosis neuropathology / C. Stadelmann, J. Franz, S. Nessler // Current Opinion in Neurology. — 2025. — Vol. 38. — № 3. — P. 173-179.
268. Standard versus innovative robotic balance assessment for people with multiple sclerosis: a correlational study / J. Podda, G. Marchesi, V. Squeri [et al.] // European Journal of Medical Research. — 2023. — Vol. 28. — № 1. — P. 254.
269. Standardized mortality ratios in multiple sclerosis: Systematic review with meta-analysis / N. Smyrke, N. Dunn, C. Murley, D. Mason // Acta Neurologica Scandinavica. — 2022. — Vol. 145. — № 3. — P. 360-370.

270. Striatum and globus pallidus structural abnormalities in schizophrenia: A retrospective study of the different stages of the disease / Y. Tang, Y. Li, P. Cao [et al.] // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. — 2024. — Vol. 133. — P. 111022.
271. Structural-functional connectivity bandwidth of the human brain / N. Parsons, J. Ugon, K. Morgan [et al.] // NeuroImage. — 2022. — Vol. 263. — P. 119659.
272. Supramarginal Gyrus and Angular Gyrus Subcortical Connections: A Microanatomical and Tractographic Study for Neurosurgeons / M.H. Şahin, M.E. Akyüz, M.K. Karadağ, A. Yalçın // Brain Sciences. — 2023. — Vol. 13. — № 3. — P. 430.
273. Swanson, C.W. Links between Neuroanatomy and Neurophysiology with Turning Performance in People with Multiple Sclerosis / C.W. Swanson, B.W. Fling // Sensors (Basel, Switzerland). — 2023. — Vol. 23. — № 17. — P. 7629.
274. Symmetry differences of structural connectivity in multiple sclerosis and healthy state / F. Shahbodaghy, L. Shafaghi, M. Rostampour [et al.] // Brain Research Bulletin. — 2023. — Vol. 205. — P. 110816.
275. Task- and resting-state fMRI studies in multiple sclerosis: From regions to systems and time-varying analysis. Current status and future perspective / M.A. Rocca, M.M. Schoonheim, P. Valsasina [et al.] // NeuroImage. Clinical. — 2022. — Vol. 35. — P. 103076.
276. Taste dysfunction in multiple sclerosis / R.L. Doty, I.A. Tourbier, D.L. Pham [et al.] // Journal of Neurology. — 2016. — Vol. 263. — № 4. — P. 677-688.
277. TERIS Study group teriflunomide and time to clinical multiple sclerosis in patients with radiologically isolated syndrome: the teris randomized clinical trial / C. Lebrun-Fréneau, A. Siva, M.P. Sormani [et al.] // JAMA neurology. — 2023. — Vol. 80. — № 10. — P. 1080-1088.
278. The ageing central nervous system in multiple sclerosis: the imaging perspective / M. Filippi, P. Preziosa, F. Barkhof [et al.] // Brain : a journal of neurology. — 2024. — Vol. 147. — N. 11. — P. 3665-3680.
279. The association between white matter tract structural connectivity and information processing speed in relapsing-remitting multiple sclerosis / M. Chylińska, B.

Karaszewski, J. Komendziński [et al.] // Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. — 2023. — Vol. 44. — № 9. — P. 3221-3232.

280. The human posterior parietal cortex: effective connectome, and its relation to function / E.T. Rolls, G. Deco, C.-C. Huang, J. Feng // *Cerebral Cortex* (New York, N.Y.: 1991). — 2023. — Vol. 33. — № 6. — P. 3142-3170.

281. The modulation effects of the mind-body and physical exercises on the basolateral amygdala-temporal pole pathway on individuals with knee osteoarthritis / J. Liu, W. Liu, J. Huang [et al.] // International journal of clinical and health psychology: IJCHP. — 2024. — Vol. 24. — № 1. — P. 100421.

282. The MoxFo initiative-Mechanisms of action: Biomarkers in multiple sclerosis exercise studies / S.C. Rosenkranz, M. Ploughman, L.G. Hvid [et al.] // *Multiple Sclerosis*. — 2023. — Vol. 29. — № 13. — P. 1569-1577.

283. The neural substrates of social cognition deficits in newly diagnosed multiple sclerosis patients / S. Ziccardi, H. Genova, E. Colato [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. — 2024. — Vol. 11. — № 7. — P. 1798-1808.

284. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity / B.T.T. Yeo, F.M. Krienen, J. Sepulcre [et al.] // *Journal of Neurophysiology*. — 2011. — Vol. 106. — № 3. — P. 1125-1165.

285. The pre-supplementary motor area achieves inhibitory control by modulating response thresholds / N. Wolpe, F.H. Hezemans, C.L. Rae [et al.] // *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*. — 2022. — Vol. 152. — P. 98-108.

286. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria / C. Lebrun-Fréney, D.T. Okuda, A. Siva [et al.] // *Brain: A Journal of Neurology*. — 2023. — Vol. 146. — № 8. — P. 3431-3443.

287. The role of AI for MRI-analysis in multiple sclerosis-A brief overview / JR. Falet, S. Nobile, A. Szpindel [et al.] // *Frontiers in Artificial Intelligence*. — 2025. — Vol. 8. — P. 1478068.

288. The role of cerebellar damage in explaining disability and cognition in multiple sclerosis phenotypes: a multiparametric MRI study / R. Bonacchi, A. Meani, E. Pagani [et al.] // Journal of Neurology. — 2022. — Vol. 269. — № 7. — P. 3841-3857.
289. The role of diet and interventions on multiple sclerosis: a review / P. Stoiloudis, E. Kesidou, C. Bakirtzis [et al.] // Nutrients. — 2022. — Vol. 14. — № 6. — P. 1150.
290. The role of electrical stimulation for rehabilitation and regeneration after spinal cord injury / B.A. Karamian, N. Siegel, B. Nourie [et al.]// Journal of Orthopaedics and Traumatology: Official Journal of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology. — 2022. — Vol. 23. — № 1. — P. 2.
291. The role of sleep on cognition and functional connectivity in patients with multiple sclerosis / Q. van Geest, B. Westerik, Y.D. van der Werf [et al.] // Journal of Neurology. — 2017. — Vol. 246. — № 1. — P. 72-80.
292. The timed 25-foot walk in a large cohort of multiple sclerosis patients / A. Kalinowski, G. Cutter, N. Bozinov [et al.] // Multiple Sclerosis (Hounds Mills, Basingstoke, England). — 2022. — Vol. 28. — № 2. — P. 289-299.
293. Topological reorganization of brain network might contribute to the resilience of cognitive functioning in mildly disabled relapsing remitting multiple sclerosis / A.C. Has Silemek, G. Nolte, J. Pöttgen [et al.] // Journal of Neuroscience Research. — 2023. — Vol. 101. — № 1. — P. 143-161.
294. Toward Precision Phenotyping of Multiple Sclerosis / D. Pitt, C.H. Lo, S.A. Gauthier [et al.] // Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation. — 2022. — Vol. 9. — № 6. — P. e200025.
295. Tractography of supplementary motor area projections in progressive speech apraxia and aphasia Valls / A. Carbo, R.I. Reid, N. Tosakulwong [et al.] // NeuroImage. Clinical. — 2022. — Vol. 34. — P. 102999.
296. Treadmill training with virtual reality to enhance gait and cognitive function among people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial / I. Galperin, A. Mirelman, T. Schmitz-Hübsch [et al.] // Journal of Neurology. — 2023. — Vol. 270. — № 3. — P. 1388-1401.

297. Treadmill walking exercise training and brain function in multiple sclerosis: Preliminary evidence setting the stage for a network-based approach to rehabilitation / B.M. Sandroff, G.R. Wylie, B.P. Sutton [et al.] // Multiple Sclerosis Journal. — Experimental, Translational and Clinical. — 2018. — Vol. 4. — № 1. — P. 2055217318760641
298. UK Biobank Eye and Vision Consortium Structural correlations between brain magnetic resonance image-derived phenotypes and retinal neuroanatomy / Z. Sun, B. Zhang, S. Smith [et al.] // European Journal of Neurology. — 2024. — Vol. 31. — № 7. — P. e16288.
299. Unexpected sound omissions are signaled in human posterior superior temporal gyrus: an intracranial study / H. Cho, Y.M. Fonken, M. Adamek [et al.] // Cerebral Cortex. — 2023. — Vol. 33. — № 14. — P. 8837-8848.
300. Vasileiou, E.S. Multiple Sclerosis Pathogenesis and Updates in Targeted Therapeutic Approaches / E.S. Vasileiou, K.C. Fitzgerald // Current Allergy and Asthma Reports. — 2023. — Vol. 23. — № 9. — P. 481-496.
301. Vision substitution by tactile image projection / P. Bach-y-Rita, C.C. Collins, F.A. Saunders [et al.] // Nature. — 1969. — Vol. 221. — № 5184. — P. 963-964.
302. Visual oscillation effects on dynamic balance control in people with multiple sclerosis / L. Riem, S.A. Beardsley, A.Z. Obeidat, B.D. Schmit // Journal of Neuroengineering and Rehabilitation. — 2022. — Vol. 19. — № 1. — P. 90.
303. Ward, M. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis / M. Ward, M.D. Goldman // Continuum (Minneapolis, Minn.). — 2022. — Vol. 28. — № 4. — P. 988-1005.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

## Список пациентов

№ п/п	ФИО	№ и/б	№ п/п	ФИО	№ и/б
1	А-на А.С.	285353	38	М-ов К.Б.	729234
2	А-ев А.С.	497472	39	М-на А.А.	592252
3	А-ва Л.В.	287450	40	М-ин Е.К.	907442
4	Б-ва М.Ш.	904313	41	М-ин П.П.	908080
5	Б-ая А.В.	116467	42	М-ов И.С.	691240
6	Б-ва Р.А.	108832	43	М-ев Д.О.	556062
7	Б-ко В.А.	504738	44	М-ев И.Л.	495594
8	Б-ко Ж.В.	837057	45	М-ва В.О.	485791
9	В-ев И.В.	712893	46	М-ва Г.Ф.	410295
10	В-ов М.Ю.	619987	47	М-ва Е.А.	577753
11	В-на А.А.	886955	48	М-ва А.А.	869629
12	Г-ев Ф.Я.	280462	49	М-ин Р.И.	742145
13	Г-на Н.А.	618313	50	Н-ов Е.Ю.	571556
14	Г-ва Т.Ю.	169843	51	О-ко О.А.	757021
15	Г-ва О.В.	528529	52	О-на Е.В.	498919
16	Г-ва А.В.	721186	53	П-ой В.А.	904547
17	Г-ва О.Ю.	852711	54	П-ов Н.В.	905956
18	Д-ва З.А.	555808	55	П-ва И.Е.	514794
19	Д-к Е.О.	805148	56	П-на Е.А.	710191
20	Д-на К.В.	904667	57	П-ва Е.А.	333720
21	Е-ва С.В.	798151	58	П-ва Н.В.	538413
22	Е-ев Д.Ю.	653453	59	Р-ва А.Г.	814096
23	Е-на Е.В.	732229	60	Р-ов С.В.	459864
24	Ж-ов Н.А.	625215	61	С-ов С.П.	787690
25	З-ая Е.А.	732978	62	С-ва В.И.	118989
26	И-ва К.А.	875018	63	С-ва О.С.	905452
27	И-ва Н.В.	629754	64	У-ва Е.В.	520011
28	И-ис А.А.	630682	65	У-ва А.Г.	481149
29	К-ин С.А.	132207	66	Ф-ин Д.Р.	904964
30	К-ин Ю.А.	518506	67	Ф-ов П.В.	810050
31	К-ин А.В.	884518	68	Ф-ва А.Н.	844449
32	К-ко Я.А.	904903	69	Х-ко С.Г.	696038
33	К-ин В.Е.	129236	70	Х-та А.А.	190970
34	К-на Н.А.	125561	71	Ч-да Н.В.	223860
35	К-ук А.В.	233634	72	Ч-ян А.М.	832762
36	Л-на Н.А.	239384	73	Ч-на А.Е.	483967
37	Л-ва А.Д.	134974	74	Я-ук Г.Н.	173469

## Акт о внедрении результатов научно-квалификационной работы

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Медицинского института

Санкт-Петербургского государственного университета

18.02.2025

Сарана А.М.АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ  
В ОБРАЗОВАТЕЛЬНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

1. Наименование предложения: проведение лекций, практических занятий и семинаров по теме: комплексная магнитно-резонансная томография у пациентов с рассеянным склерозом до и после высокointенсивной стационарной нейрореабилитации.

2. Краткая аннотация: проведение функциональной МРТ покоя в дополнение к традиционному протоколу МРТ позволяет верифицировать динамическую перестройку коннектома головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом в ответ на проведенную стационарную реабилитацию. В основе выявляемых изменений лежит разница в гемодинамическом ответе различных функциональных регионов головного мозга и колебанием уровней дезоксигенированного гемоглобина, регистрируемым с помощью импульсной последовательности BOLD.

3. Эффект от внедрения: полученная информация дает слушателям современные представления о нейропластичности, в т.ч. об объективных изменениях головного мозга в ответ на высокointенсивную стационарную реабилитацию у пациентов с рассеянным склерозом.

4. Место и время использования предложения: кафедра последипломного образования Медицинского института СПбГУ

5. Форма внедрения: внедрение результатов в образовательную деятельность.

6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): «Комплексные изменения коннектома головного мозга по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом»

Внешний соискатель кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

  
Коптева Ю.П.

Руководитель базы внедрения:

Заведующий кафедрой последипломного образования Медицинского Института СПбГУ  
Д.м.н., профессор



Щербак С.Г.

Доцент кафедры последипломного образования Медицинского Института СПбГУ  
К.м.н.,

  
Асиновская А.Ю.

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

УТВЕРЖДАЮ  
Заместитель Генерального директора по научной работе  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России  
академик РАЕ Конради А.О.

26.02.2025

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ  
НАУЧНОЙ РАБОТЫ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ**

**1. Наименование предложения:** Разработка методики комплексной магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом, рецидивирующе-ремиттирующая форма

**2. Краткая аннотация:** Предоставление оптимизированной методики МРТ-протокола головного мозга при обследовании пациентов с рассеянным склерозом, получающих комплексное лечение. В дополнение к традиционным импульсным последовательностям (согласно рекомендациям MAGNIMS) предложено применение функциональной МРТ покоя на с использованием импульсной последовательности BOLD («blood oxygenation level dependent»). Применение данной методики позволяет определить изменение степени коактивации различных зон головного мозга на основании гемодинамических изменений в покое.

**3. Эффект от внедрения:** Данные, полученные в результате настоящего исследования, позволяют получить информацию об функциональных изменениях коннектома головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом после проведенного реабилитационного лечения.

**4. Место и время использования предложения:** Отделение магнитно-резонансной томографии «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

**5. Форма внедрения:** Разработана методика МРТ-протокола головного мозга у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом, находящихся на реабилитационном лечении.

**6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации):** «Комплексные изменения коннектома головного мозга по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом»  
**Автор:**

внешний соискатель кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ ИМО «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
 Минздрава России  
 Коптева Ю.П.

**Руководитель подразделения – базы внедрения:**  
 Заведующий отделением магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
 Минздрава России, врач-рентгенолог Рыжков А.В.

**Акт о внедрении результатов научно-квалификационной работы**

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Института медицинского образования  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России  
К.м.н., доцент 

Пармон Е.В.

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ  
В ОБРАЗОВАТЕЛЬНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ**

**1. Наименование предложения:** проведение лекций, практических занятий и семинаров по теме: Магнитно-резонансная томография в диагностике функциональных изменений головного мозга после комплексной реабилитации у пациентов с рассеянным склерозом.

**2. Краткая аннотация:** выполнение комплексной МРТ позволяет выявить функциональные изменения головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом после проведенной реабилитации, что наглядно отображает процесс нейропластичности, лежащей в основе реабилитационных мероприятий.

**3. Эффект от внедрения:** получение новых данных о применении комплексной магнитно-резонансной томографии в одновременном получении функциональных и структурных данных об изменениях головного мозга на фоне рассеянного склероза, в том числе и после проведенной реабилитации.

**4. Место использования предложения:** кафедра лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

**5. Форма внедрения:** внедрение результатов в образовательную деятельность.

**6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации):** «Комплексные изменения коннектома головного мозга по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом»

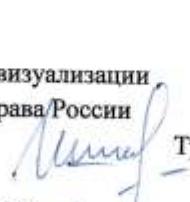
Внешний соискатель кафедры лучевой диагностики  
и медицинской визуализации с клиникой ИМО  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России



Коптева Ю.П.

Руководители базы внедрения:

Заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации  
с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России  
Д.м.н., профессор



Труфанов Г.Е.

Заместитель директора по учебной и методической работе ИМО  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России  
Д.м.н., доцент



Кухарчик Г.А.

27.05.2025

## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ООО «Многопрофильная

клиника Сестрорецкая»

Элита Е.В.

18.02.2025

**А К Т**  
**О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ**  
**НАУЧНОЙ РАБОТЫ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ**



1. Наименование предложения: Оптимизация протокола проведения магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом.
2. Краткая аннотация: Усовершенствована методика проведения МРТ головного мозга у пациентов с различными типами рассеянного склероза, в том числе находящихся на этапах амбулаторной и стационарной реабилитации. С учетом действующих рекомендаций MAGNIMS, актуальный протокол сканирования дополнен специализированной импульсной последовательностью BOLD («blood oxygenation level dependent»), позволяющей визуализировать изменения степени совместной функциональной активности различных регионов головного мозга на основании различий в гемодинамической активности в покое.
3. Эффект от внедрения: Данные, полученные с применением усовершенствованного протокола, позволяют получить информацию об функциональных изменениях коннектома головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом после проведенного восстановительного лечения.
4. Место и время использования предложения: Отделение лучевой диагностики ООО «Многопрофильная клиника Сестрорецкая».
5. Форма внедрения: Оптимизирован протокол проведения МРТ-протокола головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): «Комплексные изменения коннектома головного мозга по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом»

Автор: Коптева Ю.П. – внешний соискатель  
 кафедры лучевой диагностики и медицинской  
 визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
 Минздрава России

Руководитель подразделения – базы внедрения:  
 Заведующий отделением лучевой диагностики  
 ООО «Многопрофильная клиника Сестрорецкая»,  
 к.м.н. врач-рентгенолог, Митусова Г.М.

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации



**федеральное государственное  
бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования "Северо-  
Западный государственный  
медицинский университет имени И.И.  
Мечникова"  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации**

(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова  
Минздрава России)

191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41  
ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000,  
ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679, КПП 784201001  
ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21  
тел.: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,  
e-mail: rectorat@szgmu.ru  
www.szgmu.ru

### У Т В Е Р Ж Д А Ў

Проректор по учебной работе  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения  
высшего образования  
«Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
д.м.н., профессор  
С.А. Артошкин



«11» июня 2025 года

### А К Т В Н Е Д Р Е Н И Я

в учебный процесс кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов научной работы внешнего соискателя Коптевой Юлии Павловны на тему: «Комплексные изменения коннектома головного мозга по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя у пациентов с рецидивирующими-ремиттирующим рассеянным склерозом»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе:

- заведующая кафедрой: д.м.н., профессор Ицкович И.Э.
- доцент кафедры: к.м.н. Оточкин В.В.

удостоверяем, что результаты диссертационного исследования на тему: «Комплексные изменения коннектома головного мозга по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя у пациентов с рецидивирующими-ремиттирующим рассеянным склерозом» Коптевой Юлии Павловны, внешнего соискателя кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России внедрены на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России в лекцию «МРТ в диагностике демиелинизирующих заболеваний головного мозга».

Заведующий кафедрой  
д.м.н., профессор

Ицкович И.Э.

Доцент кафедры  
к.м.н.

Оточкин В.В.



**Санкт-Петербургское  
Государственное бюджетное учреждение  
здравоохранения  
«Городская больница №40  
Курортного района»  
(СПб ГБУЗ «Городская больница №40»)**

ул. Борисова, 9, лит.Б, г. Сестрорецк,  
Санкт-Петербург, 197706,  
тел. (812) 437-10-35, факс (812) 437-14-92  
e-mail:b40@zdrav.spb.ru  
от «22» 05 2025 г. № 16



«УТВЕРЖДАЮ»  
Главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница № 40  
Курортного района»  
д.м.н. проф.  
Щербак С.Г.

#### **АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

##### **А К Т О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНОЙ РАБОТЫ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ**

1. Наименование предложения: оптимизация протокола магнитно-резонансного исследования пациентов с рассеянным склерозом, находящихся на стационарном реабилитационном лечении, с включением в него фМРТ покоя
2. Краткая аннотация: дополнение рутинного протокола МРТ с включением в него импульсной последовательности BOLD («blood oxygenation level dependent») у пациентов с рассеянным склерозом позволит выявить функциональные изменения головного мозга в динамике в ответ на проведенное восстановительное лечение. Это позволит объективно оценить изменения коннектома и улучшить понимание процессов нейропластичности головного мозга.
3. Эффект от внедрения: усовершенствованный протокол МРТ головного мозга позволил получить комплексную информацию о структурных и функциональных изменениях у пациентов на фоне рассеянного склероза, а также оценить перестройку коннектома в ответ на высокointенсивную стационарную реабилитацию.
4. Место и время использования предложения: кабинет МРТ (пол. 68 г. Сестрорецка) при рентгеновском отделении ГБ №40 Курортного района г. Сестрорецка
5. Форма внедрения: Оптимизирован МРТ-протокол головного мозга для пациентов с рассеянным склерозом, находящихся на стационарном реабилитационном лечении.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): «Комплексные изменения коннектома головного мозга по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом»

Автор:

внешний соискатель кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Коптева Ю.П.

Руководитель подразделения – базы внедрения:

Заведующий рентгеновским отделением ГБ №40 г. Сестрорецка  
К.м.н., врач-рентгенолог

Навлов Д.Г

Заведующий кабинетами КТ и МРТ рентгеновского отделения  
ГБ №40 г. Сестрорецка  
К.м.н., врач-рентгенолог

Дроздова О.А