

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ

«Научный центр неврологии»

академик РАН, д.м.н., профессор

М.А. Пирадов



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Научный центр неврологии»

о научно-практической значимости диссертационной работы

Чеботаревой Анны Дмитриевны

на тему «Персонализированный подход к лечению деменции

при нейродегенеративных заболеваниях на основе анализа генетического полиморфизма», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни

Актуальность темы выполненной работы

В основе развития когнитивных нарушений лежит широкий спектр заболеваний нервной системы, большую часть которых составляют нейродегенеративные заболевания. Развитие выраженных когнитивных нарушений, приводящих к ограничению трудоспособности и нарушению повседневной активности пациентов является тяжелым бременем для родственников и государства. По данным ВОЗ в мире насчитывается около 50 млн людей с деменцией, ежегодно выявляется около 10 млн новых случаев. С учетом большой распространенности оптимизация помощи пациентам с деменцией является актуальной проблемой современной неврологии.

Наиболее частыми нейродегенеративными заболеваниями ЦНС, ассоциированными с развитием деменции, являются болезнь Альцгеймера (БА), деменция с тельцами Леви (ДТЛ), деменция при болезни Паркинсона (ДБП), патогенез которых сложен и до конца не изучен. Одним из механизмов когнитивных расстройств при данных заболеваниях является холинэргический дефицит. Для лечения когнитивных нарушений

нейродегенеративной природы в настоящее время доступны две группы препаратов: ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) и модулятор NMDA-рецепторов, которые могут приводить к улучшению и стабилизации когнитивных расстройств, однако не у всех пациентов. Существует большое количество направлений исследований по поиску предикторов эффективности данных препаратов, ряд из которых связан с генетическими маркерами, определяющими активность ферментов, участвующих в их метаболизме. Обсуждается применение подходов фармакогенетики с целью персонализированной коррекции когнитивных нарушений, что может позволить назначать эффективное и безопасное лечение.

Актуальность диссертационного исследования обоснована целью и задачами, решение которых позволило выявить клинические предикторы эффективности ингибиторов холинэстеразы (ИХЭ) и оптимизировать критерии оценки эффективности антидементной терапии.

Научная и практическая ценность диссертации

Работа выполнена на выборке достаточного объема, с применением современных клинических и фармакогенетических методов обследования. Проведено сравнение эффективности и безопасности двух представителей ИХЭ – галантамина и донепезила. С помощью различных шкал изучена динамика когнитивных нарушений на фоне приема ИХЭ у пациентов с деменцией при различных нейродегенеративных заболеваниях (БА, ДТЛ, ДБП). Показано, что пациенты с более низким баллом по шкале MMSE хуже отвечают на лечение. Среди всех случаев деменции при БА, ДТЛ и ДБП применение ИХЭ позволяет добиться улучшения в 25,8% случаев, временно предотвращает прогрессирование когнитивных нарушений в 46,8% случаев. Также показано преимущественное влияние ИХЭ на расстройства внимания и в меньшей степени на речевые нарушения. Получены данные о частоте развития нежелательных явлений и их характере. Впервые на выборке российских пациентов с деменцией нейродегенеративной природы изучена распространенность аллелей и генотипов генов *CYP2D6* и *MDR1*. Результаты фармакогенетического исследования сопоставлены с данными эффективности и безопасности применения ингибиторов холинэстеразы у включенных в исследование пациентов. Показана умеренная ассоциация аллеля А гена *CYP2D6* с плохим ответом на лечение у пациентов с амнестическим профилем когнитивных нарушений. Корректно применены методы статистической обработки данных, позволившие выявить значимые клинические предикторы эффективности лечения. Сформулированы выводы, на их основе уточнены практические рекомендации по ведению пациентов с деменцией.

Значимость полученных соискателем результатов для развития соответствующей отрасли науки

В диссертационном исследовании выявлены клинические и генетические предикторы эффективности ИХЭ. Доказано, что пациенты с более низким начальным баллом по шкале MMSE хуже отвечают на лечение. Показано, что индекс Ала менее 5, указывающий на дизрегуляторный профиль когнитивных нарушений, может применяться в качестве хорошего прогностического признака в отношении эффективности ИХЭ. На основании полученных в диссертационном исследовании результатов оптимизирован алгоритм оценки эффективности ингибиторов холинэстеразы. Установлено, что при применении ингибиторов холинэстеразы улучшение может быть достигнуто преимущественно в отношении внимания. Речевые нарушения хуже откликаются на терапию, их прогрессирование не может свидетельствовать о неэффективности проводимого лечения. Проведён анализ частоты встречаемости нежелательных явлений и их характер при применении ИХЭ. Показано, что медленная титрация дозы и мониторинг частоты сердечных сокращений позволяют избежать как частых легких побочных эффектов, так и серьезных нежелательных явлений. Выявлено статистически незначимое превосходство галантамина над донепезилом по частоте эффективности (в 1,2 раза) и безопасности (в 2,4 раза) при лечении деменции при нейродегенеративных заболеваниях.

В исследовании получены новые данные по распространенности аллелей и генотипов по генам *CYP2D6* и *MDR1* у пациентов с деменцией при различных нейродегенеративных заболеваниях среди российских пациентов. Впервые показана ассоциация плохого ответа на лечение ИХЭ с генотипом GA по полиморфному маркеру 1846G>A гена *CYP2D6* у пациентов с амнестическим профилем ($r=0,554$, $p=0,007$) и у пациентов моложе 70 лет ($r=0,671$, $p=0,024$). В связи с многочисленностью субстратов белков *CYP2D6* и гликопротеина P, эти данные могут быть полезными в дальнейших фармакогенетических исследованиях как ИХЭ, так и других лекарственных средств.

Таким образом, полученные в диссертационной работе результаты соответствуют поставленным задачам исследования и важны как для научной, так и для практической деятельности.

Автореферат соответствует содержанию диссертации и отражает ее основные положения, результаты, выводы и практические рекомендации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования могут быть рекомендованы для использования в работе неврологических отделений амбулаторной и стационарной службы, в которых проводится лечение пациентов с деменцией. Также данные результаты могут использоваться в учебном процессе для студентов, ординаторов и врачей-неврологов, а также для дальнейших научных исследований в научно-исследовательских коллективах, изучающих актуальные проблемы помощи пациентам с деменцией.

Полнота изложения результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из которых 4 в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Замечания к работе

В ходе анализа диссертации возникли вопросы, которые имеют дискуссионный характер и не снижают практического значения диссертационного исследования:

1. В тексте работы указано, что частоты исследуемых аллелей могут отличаться в европейской и азиатской популяциях. Проводилась ли оценка этнического состава исследуемой выборки?
2. Представляется неправомерным употребление термина «российская популяция» на исследуемой выборке в 106 человек.
3. Как полученные результаты об избирательном улучшении когнитивных функций при терапии ИХЭ (улучшение регуляторных функций, отсутствие изменений со стороны операционных функций) соотносятся с ранее проведенными исследованиями на эту тему?

Заключение по присуждению ученой степени

Диссертация Чеботаревой Анны Дмитриевны на тему «Персонализированный подход к лечению деменции при нейродегенеративных заболеваниях на основе анализа генетического полиморфизма», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни, является завершённой научно-квалификационной работой, соответствующей паспорту специальности 14.01.11 – Нервные болезни и содержащей решение научно-практической задачи, имеющей значение для развития неврологии, - усовершенствования тактики ведения пациентов с деменцией при нейродегенеративных заболеваниях.

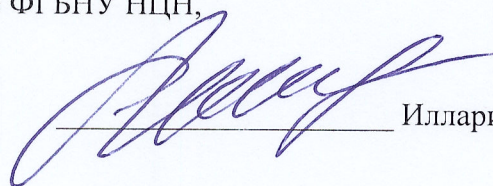
По объему проведенного исследования, уровню его исполнения, теоретическим и практическим результатам диссертационная работа соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в частности п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018, №426 от 20.03.2021 г.), а ее автор, Чеботарева Анна Дмитриевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Настоящий отзыв обсужден и принят на заседании научных сотрудников 5-го неврологического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», протокол № 3 от 17 сентября 2021 г.

Заместитель директора по научной работе ФГБНУ НЦН,

доктор медицинских наук, профессор,

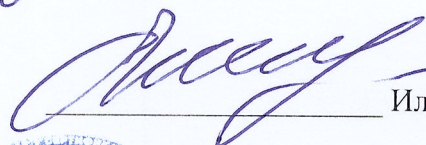
член-корреспондент РАН



Иллариошкин С.Н.

Даю согласие на сбор и

обработку личных данных

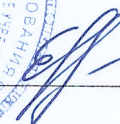


Иллариошкин С.Н.

Подпись Иллариошкина Сергея Николаевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН,

кандидат медицинских наук



Евдокименко А.Н.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.80, тел. 8(495) 490-22-02; email: center@neurology.ru