

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.02

на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 25 ноября 2021г., №13

О присуждении Чеботаревой Анне Дмитриевне, гражданке Российской Федерации ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему: **«Персонализированный подход к лечению деменции при нейродегенеративных заболеваниях на основе анализа генетического полиморфизма»** по специальности 14.01.11 – Нервные болезни принята к защите 27 мая 2021г., протокол № 13-б, диссертационным советом Д 208.071.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, № 2059-2541 от 21.10.2009г.

Соискатель Чеботарева Анна Дмитриевна, 1982 года рождения, в 2005 году окончила Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва.

Чеботарева А.Д. являлась соискателем кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России с III – 2018 г. по III-2021 г. (приказ от 19.03.2018 г. №72-а).

Чеботарева А.Д. работает ассистентом кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России с IX-2021 г. по настоящее время.

Диссертация выполнена на кафедре неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Научный руководитель - доктор медицинских наук, профессор Левин Олег Семенович, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

1. **Табеева Гюзьяль Рафкатовна** - доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, профессор;
2. **Гехт Алла Борисовна** - доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. Соловьева» ДЗ Москвы.

- дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация - ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки РФ. Положительный отзыв составлен доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом РАН Иллариошкиным С.Н., заместителем директора по научной работе и утвержден директором Научного центра неврологии академиком РАН Пирадовым М.А.

Соискатель имеет 6 опубликованных работ, из них по теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 работы в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертации, из них 2 работы в Скопусе, а также 1 доклад на научно-практической конференции. Все работы посвящены возможностям персонализации лечения деменции при нейродегенеративных заболеваниях.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Чеботарева, А. Д. Донепезил в фармакотерапии деменции / А. Д. Чеботарева, О. С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2019. - №2. - С. 17-26. ИФ 0,36.

2. Чеботарева, А. Д. Применение донепезила при нарушениях ходьбы у пожилых пациентов с деменцией / А. Д. Чеботарева, Н. Г. Дудченко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск: Неврология и психиатрия пожилого возраста. Выпуск 2. – 2019. - Т. 119. - №9. - С. 56-59. ИФ 0,74.

На диссертацию и автореферат поступил отзыв:

1. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Гавриловой С.И., заведующего отделом гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Минобрнауки России, г. Москва. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеющими публикации в сфере неврологии и нейродегенеративных заболеваниях, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработаны практические рекомендации по выявлению предикторов эффективности ингибиторов холинэстеразы (ИХЭ) и безопасному их применению.
- предложен новый алгоритм оценки эффективности ИХЭ.
- доказано, что пациенты с более низким начальным баллом по шкале MMSE и индексом Ала более 5 хуже отвечают на лечение.
- установлено, что при применении ИХЭ улучшение может быть достигнуто преимущественно в отношении внимания. Речевые нарушения хуже откликаются на терапию, их прогрессирование не может свидетельствовать о неэффективности проводимого лечения.
- показана ассоциация отсутствия ответа на лечение ИХЭ с генотипом GA по полиморфному маркеру 1846G>A гена *CYP2D6* у пациентов с амнестическим профилем когнитивных нарушений.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- определены распространенности аллелей и генотипов по генам *CYP2D6* и *MDR1* у пациентов с деменцией при различных нейродегенеративных заболеваниях.
- выявлена умеренная ассоциация гетерозиготного носительства аллеля А гена *CYP2D6* с плохим ответом на лечение у пациентов с амнестическим профилем когнитивных нарушений и у более молодых пациентов.

Практическое значение полученных соискателем результатов исследования подтверждается тем, что:

- рекомендовано более раннее назначение ИХЭ пациентам с деменцией в связи с их большей эффективностью на стадии легкой деменции.
- установлено, что больший эффект от применения ИХЭ также следует ожидать у пациентов с дизрегуляторным профилем когнитивных нарушений (при значении индекса Ала менее 5).
- показана безопасность применения ИХЭ. Медленная титрация дозы препаратов, динамическое наблюдение пациентов, получающих ИХЭ,

оценка факторов риска развития нежелательных явлений позволяют избежать серьезных побочных эффектов и свести к минимуму транзиторные нежелательные явления.

- **выявлено**, что речевые нарушения в наименьшей степени реагируют на ИХЭ, при оценке эффективности проводимого лечения не следует ориентироваться на их динамику.

- **представленные выводы и практические рекомендации диссертационного исследования** применимы на циклах обучения специалистов для повышения квалификации. Результаты исследования и разработанные на их основе рекомендации внедрены в лечебную работу 9 и 10 неврологических отделений ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ.

Научная новизна: доказано, что пациенты с более низким начальным баллом по шкале MMSE хуже отвечают на лечение. Установлено, что при применении ИХЭ улучшение может быть достигнуто преимущественно в отношении внимания. Речевые нарушения хуже откликаются на терапию, их прогрессирование не может свидетельствовать о неэффективности проводимого лечения. Показано, что индекс Ала менее 5, указывающий на дизрегуляторный профиль когнитивных нарушений, может применяться в качестве хорошего прогностического признака в отношении эффективности ИХЭ. Показано, что медленная титрация дозы и мониторинг ЧСС позволяют избежать как частых легких побочных эффектов, так и серьезных нежелательных явлений. Впервые показана ассоциация отсутствия ответа на лечение ИХЭ с генотипом GA по полиморфному маркеру 1846G>A гена *CYP2D6* у пациентов с амнестическим профилем когнитивных нарушений ($r=0,554$, $p=0,007$).

Оценка достоверности результатов исследования: научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, основаны на результатах тщательного клинического и лабораторного обследования 106 пациентов с использованием современных методов диагностики, с последующей обработкой полученных данных

адекватными методами статистического анализа. Выводы и практические рекомендации логически верны.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах исследования: в разработке идеи, формировании цели и задач исследования, выборе методов и дизайна исследования, наборе пациентов, сборе анамнеза, оценке неврологического статуса, проведения нейропсихологического тестирования, установлении диагноза на основании клинических и параклинических данных, оценке динамики когнитивных функций пациента при повторном осмотре. Автор провел анализ данных генетического исследования, проведенного сотрудниками НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, лично провел анализ и статистическую обработку полученных результатов, подготовил материалы для публикаций и представил полученные в ходе исследования результаты в диссертационной работе.

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 – в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых ВАК.

Диссертация охватывает поставленные научные задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что обусловлено этапностью исследования, концептуальностью и отсутствием методологических противоречий. В ходе проведенного исследования выполнены все поставленные задачи, сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Чеботаревой Анны Дмитриевны представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. №842, предъявляемым к диссертационным работам.

На заседании 25 ноября 2021г. диссертационный совет принял решение за усовершенствование тактики ведения пациентов с деменцией

при нейродегенеративных заболеваниях присудить Чеботаревой Анны Дмитриевны ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 10 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 14.01.11, участвовавших в заседании, из 31 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 24, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель

диссертационного совета

Ученый секретарь

диссертационного совета

« 26 » ноября 2021 г.



Гераскина Людмила Александровна

Мазанкова Людмила Николаевна