

образовательного учреждения высшего профессионального образования Смоленской государственной медицинской академии.

В 2021 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности Неврология. Отчислена из аспирантуры в 2024 году в связи с окончанием обучения. Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 3614 от 22 января 2025 году выдана в ФГАОУ ВО Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта (БФУ им. И. Канта) в 2025 году.

С 2012 года работает Тихонова Ольга Алексеевна в должности врача невролога отделения организации медицинской помощи ФГАОУ ВО Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта (БФУ им. И. Канта) по настоящее время.

Научный руководитель: Дружинин Дмитрий Сергеевич - доктор медицинских наук (3.1.24. Неврология), доцент, заместитель главного врача по научной и инновационной работе Университетской клинической больницы №3 Федерального Государственного Автономного Образовательного Учреждения Высшего Образования Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Химиоиндуцированная полинейропатия у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Выполненная работа представляет собой завершённое и самостоятельное исследование, обладающее высоким научным уровнем. Она отличается актуальностью, новизной полученных результатов и их достоверностью. Обоснованность выводов, сделанных в ходе исследования, подкреплена тщательным анализом и интерпретацией данных. Кроме того, работа обладает значительной научной и практической ценностью, что делает её вклад в соответствующую область знаний особенно важным. Все эти аспекты соответствуют строгим требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и подтверждают высокую квалификацию автора. Данный труд сосредоточен на выявлении иммунологических и клинико-электрофизиологических маркеров химиоиндуцированной полинейропатии (ХИПН), а также на разработке алгоритма диагностики и оценке роли дефицитов витаминов в формировании полинейропатии. В процессе выполнения диссертации соискателем был проведён значительный объём работы, включающий отбор участников исследования, анализ и синтез полученных клинико-электрофизиологических и психоэмоциональных данных участников. Также было осуществлено наблюдение за участниками до и после получения химиотерапии.

В результате проведенного исследования были выявлены маркеры, обладающие как фундаментальным, так прикладным и практическим значением. Полученные результаты существенно способствуют углубленному изучению вопросов диагностики ХИПН и подчеркивают необходимость дальнейших исследований в данной области. Работа демонстрирует высокую степень научной значимости и актуальности, а также открывает новые горизонты для дальнейшего изучения взаимосвязей между полинейропатией, болевым синдромом и дефицитом витаминов.

Диссертация охватывает широкий спектр поставленных научных задач и соответствует требованиям внутреннего единства, что подтверждается реализацией четко структурированного плана исследования. Взаимосвязь результатов и выводов подчеркивает целостность работы и ее значимость для

дальнейшего развития научных исследований в области неврологии. Таким образом, исследование не только обогащает существующие знания, но и создает основу для будущих клинических исследований.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диссертационное исследование Тихоновой Ольга Алексеевны посвящено распространенному осложнению химиотерапии – ХИПН с частотой встречаемости до 89,4%. Актуальность и социальная значимость изучения ХИПН не подлежат сомнению, поскольку количество таких пациентов продолжает расти с каждым годом, а также отмечен рост исследований в области изучения периферической невропатии, вызванной химиотерапией по данным библиометрического анализа 2022 года. Введение биологически активных препаратов в клиническую практику привело к возникновению нового класса неврологических осложнений, что делает проблему ХИПН особенно актуальной для медицинского сообщества.

На сегодняшний день основным методом лечения ХИПН является снижение дозы или полный отказ от терапии основного злокачественного заболевания. Это, в свою очередь, может значительно увеличить риск летального исхода, а также привести к инвалидизации пациентов и утрате их трудоспособности. В настоящее время отсутствуют четкие маркеры и не сформировано общее понимание клинического паттерна ХИПН, что затрудняет диагностику и лечение.

Кроме того, роль дефицитов витаминов в развитии ХИПН остается неясной, что подчеркивает необходимость более глубокого исследования данной проблемы. В настоящей работе представлен научно обоснованный основной клинический паттерн ХИПН, а также разработан алгоритм диагностики с использованием системы «красных флагов» для выявления альтернативных причин заболевания. Также в ходе исследования были выявлены электрофизиологические и иммунологические маркеры ХИПН, что может способствовать более точной диагностике и пониманию патогенеза данного состояния.

Исследование проведено на достаточно большой выборке пациентов, что позволяет сделать выводы о значимости полученных данных и их применимости в клинической практике. Эти результаты открывают новые горизонты для разработки эффективных стратегий диагностики и лечения ХИПН, что имеет важное значение как для пациентов, так и для медицинского сообщества в целом.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

В ходе выполнения диссертационной работы соискателем были самостоятельно определены цели и задачи работы; проведен поиск и анализ отечественной и зарубежной литературы по заявленной теме; определены группы участников исследования и перечень анализируемых клинических показателей; проведено клиническое обследование больных, включенных в исследование, самостоятельно проводилась ЭМГ периферических нервов и панч биопсия. Систематизирован клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, анализ, интерпретация, изложение материала, формулировка выводов и практических рекомендаций, подготовлен материал для публикаций, оформлена диссертация и автореферат.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований.

Полученные соискателем результаты достоверны и полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Результаты базируются на достаточном клиническом материале (полное клиническое и дополнительное обследование 86 участников исследования согласно дизайну исследования).

Ключевые результаты исследования клинических, электрофизиологических, иммунологических маркеров диагностики ХИПН получены при помощи клинической оценки симптомов, данных опросников и шкал, проведения электромиографии и панч биопсии, а также ИФА. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на полученных в процессе исследования фактических данных. Настоящие данные подвергались анализу с использованием адекватных и современных методов статистической обработки информации, требуемых для получения достоверных результатов исследования.

Выполнена проверка первичной документации (протоколы исследования, индивидуальные регистрационные карты пациентов, рабочие электронные таблицы баз данных), акт проверки от 05 февраля 2025 года.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Произведена комплексная оценка электрофизиологических маркеров у пациентов ХИПН. Выявлены высокочувствительные и специфичные маркеры, что позволит применять данные маркеры в рутинной практике в качестве скринингового метода. Описаны особенности морфологических изменений интраэпидермальных нервных волокон (ИЭНВ) у пациентов, которые варьируют в зависимости от степени выраженности ХИПН ($p=0,003$) и соответствующих схем химиотерапии, исходя из локализации ЗНО. Установлено, что данные изменения не играют значительной роли в развитии нейропатической боли, что указывает на более сложный механизм ее формирования и требует проведения дальнейших исследований.

Впервые в России проведена оценка уровня нейрофиламентов методом иммуноферментного анализа (ИФА), как маркера ХИПН ($p < 0,0003$). Этот метод позволяет не только подтвердить наличие аксональной дегенерации на ранних стадиях заболевания, но и проводить мониторинг состояния, что открывает новые возможности для своевременного вмешательства и улучшения качества жизни пациентов.

Данная работа показала, что использование полученных маркеров в

клинической практике может значительно повысить точность скрининговой диагностики и внести вклад в оценку эффективности лечения, а также способствовать более глубокому пониманию патофизиологии ХИПН и связанных с ним неврологических нарушений.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

По результатам проведенного исследования была продемонстрирована высокая чувствительность и специфичность электрофизиологических маркеров (амплитуда сенсорного потенциала икроножного нерва и индекса SRAR 73,7%; 73,7% и 84,6%; 75,0% соответственно) для скрининговой диагностики повреждения толстых сенсорных волокон и проведения мониторинга у пациентов с ХИПН. Основываясь на клинической картине заболевания и дополнительных методах исследования, был определен основной паттерн поражения периферических нервов. Для ХИПН индуцированной препаратами платины и таксанами характерно развитие длительно-зависимой полинейропатии. Также был разработан алгоритм диагностики пациентов с подозрением на ХИПН, что, в свою очередь, повысит уровень неврологической помощи пациентам данной группы пациентов.

На текущем этапе изучения роли тонких волокон в развитии нейропатической боли при ХИПН была выявлена экономическая нецелесообразность внедрения панч-биопсии с подсчетом ИЭНВ в ежедневную рутинную клиническую практику, однако данный метод должен использоваться в научных целях для дальнейшего изучения.

Кроме того, была определена роль иммуноферментного анализа в оценке уровня биомаркеров ХИПН, таких как нейрофиламент и периферин. Выявлена высокая чувствительность нейрофиламента 85,7% и низкая специфичность 45% при ХИПН. Важность мониторинга дефицитов витаминов группы В у пациентов онкологического профиля также была подчеркнута, особенно В6, В12 и гомоцистеина, поскольку симптоматика полинейропатии может усугубляться при снижении концентраций этих

витаминов, что является обратимым состоянием.

Определена взаимосвязь психоэмоционального состояния, а именно тревоги и депрессии со степенью выраженности ХИПН. Понимание данного феномена и своевременная коррекция поможет улучшить качество жизни данной группы пациентов.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ аспиранта заключается в том, что автором изучен и четко описан клинический паттерн характерный для платино- и таксан-индуцированной ХИПН, а также определена роль дефицитов витаминов и разработан алгоритм диагностики при ХИПН, что позволяет не только практически использовать полученные данные, но и способствует лучшему пониманию тактики ведения таких пациентов.

Основные теоретические и практические положения диссертации, а также результаты исследования были опубликованы автором в журналах, индексируемых в международной базе Scopus и входящих в перечень ВАК, и доложены на российских и международных научно-практических конференциях.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации проведенного исследования Тихоновой Ольги Алексеевны «Химиоиндуцированная полинейропатия у пациентов со злокачественными новообразованиями» внедрены в лечебный процесс КДЦ БФУ им. И. Канта Акт о внедрении 03.02.2025, неврологического отделения Областной клинической больницы Калининградской области акт о внедрении 12.02.2025, ГБУЗ КО Городская больница №3 акт о внедрении 14.02.2025, ГБУЗ КО Городская больница скорой медицинской помощи Акт о внедрении 20.01.2025, а также клинике Нервно-мышечных болезней г. Москва Акт о внедрении 10.02.2025.

Основные научные положения, выводы и рекомендации проведенного исследования Тихоновой Ольги Алексеевны по теме

диссертационного исследования используются в учебном процессе при подготовке ординаторов по специальности Неврология в БФУ им. И. Канта.

- **Этическая экспертиза научного исследования независимым этическим комитетом центра клинических исследований**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы Тихоновой Ольги Алексеевны на тему «Химиоиндуцированная полинейропатия у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями». Выписки из протокола независимого этического комитета центра клинических исследований ФГАО ВО Балтийского Федерального университета имени Иммануила Канта (БФУ им. И. Канта) №34 и от 29.09.2022 г. и N35 27.10.2022 года.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, области исследования согласно пункту 5 (Заболевания периферической нервной системы), 17 (Неврология токсических и ятрогенных повреждений нервной системы), 19 (Нейровизуализационные и инструментальные методы исследования в неврологии).

**Связь исследования с планом научных работ
(ФГАОУ ВО БФУ им. И. Канта)**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» по проблеме «Выявление основных предикторов химиоиндуцированной полинейропатии у пациентов со злокачественными новообразованиями органов дыхания и желудочно-кишечного тракта.» N 122122300058-6 от 23 декабря 2022 г.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах,**

опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 4 научных статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 статьи в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную, индексируемую базу данных Scopus:

1. Тихонова О.А., Дружинин Д.С., Дружинина Е.С., Рукосуева М.А. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия на фоне применения ингибиторов контрольных точек: клинические наблюдения // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2024. – № 1 (18). – С. 98–104. DOI: 10.54101/ACEN.2024.1.11(Scopus, RSCI)
2. Тихонова О.А., Дружинин Д.С., Тучина О.П., Виноградова А.В., Докторова С.А., Долгалева М.И. Поражение тонких волокон у пациентов с химиоиндуцированной полинейропатией// *Нервно-мышечные болезни.* – 2024. – № 1 (14). – С. 25-33. DOI:10.17650/2222-8721-2024-14-1-25-33 (Scopus, RSCI)

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1. Тихонова О.А., Дружинин Д.С., Литвинова Л.С., Докторова С.А., Годосенко Н.М., Газатова Н.Д., Бограя М.М., Наумова Е.Л., Долгалева М.И. Витамины группы В и гомоцистеин у онкологических пациентов с солидными злокачественными новообразованиями до назначения химиотерапии// *Медицинский алфавит.* – 2024. – №. 7. – С. 55-59. DOI: 10.33667/2078-5631-2024-7-55-59 (ВАК)

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1. Тихонова О.А., Дружинин Д.С., Тынтерова А.М., Реверчук И.В. Современное представление о химиоиндуцированной полинейропатии (обзор литературы) // Нервно-мышечные болезни. – 2023. – № 1 (13). – С. 10-21. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-10-21
2. Тихонова О.А., Дружинин Е.С., Тучина О.П., Дружинин Д.С., Докторова С.А. Сывороточные белки, как предикторы развития Химиоиндуцированной полинейропатии // Российский биотерапевтический журнал. – 2024. – № 3 (23). – С. 18-25. DOI: 10.17650/1726-9784-2024-23-3-18-25

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

XII Балтийском медицинском конгрессе "Янтарная осень" Всероссийский (14-16 сентября 2022 г. Калининград); Конференция «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (13-14 октября 2022 года г. Санкт Петербург); Второй научно-практический съезд онкологов Калининградской области (25 мая 2023 г. Калининград); Научно-практическая конференция с международным участием «ЯРОСЛАВСКИЙ НЕЙРОEVENT- 2023» (8-9 сентября 2023 год г. Ярославль); Школа по Нервно-мышечным заболеваниям им. Б. М. Гехта (11-13 декабря 2023 г. Москва); Научно-практическая конференция «Июнь Нейронауки Жигули» (7-8 июня 2024 год г. Самара).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертация Тихоновой Ольги Алексеевны «Химиоиндуцированная полинейропатия у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.24. Неврология.

Заключение принято на заседании Экспертного совета по медицинским наукам, созданного на базе образовательно-научного кластера «Институт медицины и наук о жизни» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта».

Присутствовали на заседании 11 человек, докторов медицинских наук – 8, докторов биологических наук – 1, кандидатов медицинских наук – 2.

Результаты голосования: «за» 11 – чел., «против» – 0 чел., воздержалось – 0 чел., протокол № 5 от 19.02.2025 г.

Председатель экспертного совета
доктор медицинских наук, профессор



В.В. Рафальский

Согласен на обработку персональных данных _____



В.В. Рафальский

Подпись доктора медицинских наук, профессора Рафальского Владимира Витальевича удостоверяю.

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ученого совета

ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта»

кандидат физико-математических наук, доцент _____



А.А. Шпиловой

