

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета ДСУ 208.001.24, созданного на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по диссертационной работе, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология

аттестационное дело № 74.01-07/199-2023

решение диссертационного совета от 15 ноября 2023 г. протокол № 16

О присуждении Никулиной Ксении Владимировне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук

Диссертация «Соотношение уровня оксидативного стресса и нарушений когнитивной функции у пациентов с церебральным атеросклерозом» в виде рукописи по специальности 3.1.24. Неврология принята к защите 11 октября 2023 г. (протокол № 14/1) диссертационным советом ДСУ 208.001.24, созданным при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 (Приказ ректора № 1203/Р от 05.10.2022 г.).

Соискатель, Никулина Ксения Владимировна, 17 мая 1982 года рождения, гражданка Российской Федерации, окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» в 2005 году по специальности «Лечебное дело», затем с 2005 по 2007 гг. продолжила обучение в клинической ординатуре ГГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» и закончила полный курс по специальности «Неврология».

С 2019 года прикреплена к ФГАОУ ВО Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по научной специальности 14.01.11 Нервные болезни для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программы подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2019 года по 2021 год работала в ООО «Медико-оздоровительный центр Южный» в должности врача невролога. С 2007 года по настоящее время работает в «ООО «НПФ Материа Медика Холдинг» в Отделе медицинской информации Клинико-медицинского департамента в должности медицинского советника.

Диссертация «Соотношение уровня оксидативного стресса и нарушений когнитивной функции у пациентов с церебральным атеросклерозом» по специальности 3.1.24. Неврология, выполнена на кафедре нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

ВОРОБЬЕВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Официальные оппоненты:

ЛЕВИН ОЛЕГ СЕМЕНОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ

ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, заведующий кафедрой;

СОЛОВЬЕВА ЭЛЛА ЮРЬЕВНА – доктор медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии факультета дополнительного профессионального образования, заведующий кафедрой.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук (3.1.24. Неврология), профессором кафедры неврологии ГБОУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» Котовым Сергеем Викторовичем, указало, что диссертационная работа Никулиной Ксении Владимировны на тему «Соотношение уровня оксидативного стресса и нарушений когнитивной функции у пациентов с церебральным атеросклерозом», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основе изучения клинико-лабораторных соотношений определена связь между окислительными и когнитивными нарушениями у пациентов с церебральным атеросклерозом и другими факторами сердечно-сосудистых рисков, сформулированы стратегии, направленные на профилактику и коррекцию когнитивных и окислительных нарушений, имеет существенное значение для специальности 3.1.24. Неврология. По своей актуальности, научной новизне, методическому уровню исполнения, объему проведенного исследования, теоретической

и практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Никулина Ксения Владимировна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Соискатель имеет 3 опубликованные работы по теме диссертации, общим объемом 1,3 печатных листа, в том числе 1 публикация в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и 2 публикации в журналах, индексируемых в международных базах данных (Web of Science, SCOPUS).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Воробьева, О.В. Соотношение окислительного стресса и умеренных когнитивных нарушений у пациентов с церебральным атеросклерозом: результаты проспективного когортного исследования / О.В. Воробьева, **К.В. Никулина**, В.В. Фатеева // Эффективная фармакотерапия – 2022. – Т. 18. – №. 23. – С. 12-19.
2. Воробьева, О.В. Влияние возраста и гендера на характеристики нарушения когнитивных функций у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска. О.В. Воробьева, А.А. Пилипович, **К.В. Никулина** // – Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122. – № 6. – С. – 85–92. [Scopus]
3. **Никулина К.В.** Оценка влияния статинов на показатели окислительного стресса и когнитивные функции у пациентов с церебральным атеросклерозом:

результаты проспективного когортного исследования / К.В Никулина, О.В. Воробьева, В.В. Фатеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14. – №. 4. – С. 25-32. [Scopus]

На автореферат диссертации поступили **отзывы** от:

САВИНА АЛЕКСЕЯ АЛЕКСЕЕВИЧА, доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

КУРУШИНОЙ ОЛЬГИ ВИКТОРОВНЫ, доктора медицинских наук, заведующей кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ЧУКАНОВОЙ ЕЛЕНА ИГОРЕВНА, доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывался тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых научных журналах.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» выбрано в качестве ведущей организации в связи

с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **Установлено** наличие у больных с сосудистыми факторами риска признаков выраженного оксидативного стресса в виде снижения показателя резистентности липопротеинов к перекисному окислению липидов, повышения показателя уровня преобразованных продуктов перекисного окисления липидов и повышения показателя способности липопротеинов к окислению.

- **Доказана** прямая зависимость между выраженностью оксидативного стресса и степенью нарушения исполнительных когнитивных функций, памяти и внимания у больных с церебральным атеросклерозом и другими сосудистыми факторами; показано, что коррекция оксидативного стресса сопровождается улучшением когнитивных показателей.

- **Выявлено**, что у 55% пациентов с сосудистыми факторами риска 12-недельная стабильная терапия, направленная на коррекцию наиболее значимых модифицируемых факторов риска, приводит к нормализации показателя резистентности липопротеинов к окислению и улучшению когнитивных показателей: индексов исполнительных функций, внимания и памяти. В то же время почти половина этой категории пациентов нуждается в дополнительных терапевтических стратегиях для целенаправленной коррекции оксидативного стресса и когнитивных нарушений.

- **Определены** предикторы неоптимального индивидуального ответа уровня оксидативного стресса на коррекцию модифицируемых факторов сосудистого риска.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **Установлено** на основании расчета индексов MoCA теста, что паттерн сосудистых когнитивных нарушений отличается мультифокальностью,

а именно, включает снижение индекса памяти, дефицит внимания, дефицит контроля исполнительных функций, и не имеет гендерных различий.

- **Доказаны** как прямая внутригрупповая связь между уровнем оксидативного стресса и выраженностью когнитивных нарушений, так и однонаправленные индивидуальные динамические изменения окислительных нарушений и выраженности когнитивного дефицита в течение 12 недельного периода стабильной терапии, направленной на коррекцию модифицируемых сосудистых факторов риска.

- **Установлено**, что наиболее неблагоприятная динамика по уровню оксидативного стресса наблюдается в группе пациентов с исходным индексом памяти МоСА менее 7 баллов в возрасте старше 67 лет, отягощенных такими сопутствующими заболеваниями как сахарный диабет, гиперлипидемия. Трехмесячная стабильная терапия, направленная на коррекцию сосудистых рисков, в том числе на коррекцию гипергликемии и гиперлипидемии, у данной категории пациентов не позволяет добиться улучшения окислительных показателей, а шанс нарастания оксидативного стресса в 16 раз выше по сравнению с группой сравнения, пациенты которой имели индекс памяти МоСА 7 и более баллов и более благоприятные клинико-демографические исходные показатели.

- **Показано**, что применение статинов в течение 12 недель оказывает благоприятное воздействие как на окислительные, так и на когнитивные показатели в виде повышения показателя резистентности липопротеинов к перекисному окислению липидов, а также повышению индексов внимания и памяти по сравнению с группой пациентов, не получавших статины.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **Установлено**, что целевой группой для активного выявления умеренных когнитивных нарушений являются пациенты, имеющие факторы сердечно-сосудистого риска в возрасте 55 лет. Оптимальный возраст для инициации

стратегий вторичной профилактики когнитивных нарушений у этой категории больных составляет 55-65 лет, когда наблюдаются относительно стабильные показатели когнитивных функций.

- **Показано**, что индексы памяти, внимания и исполнительных функций МоСА теста, коррелирующие с выраженностью окислительного стресса, могут быть рекомендованы в качестве инструмента для оценки эффективности терапии, направленной на коррекцию сосудистых факторов риска.

- **Установлено**, что применение статинов (преимущественно в средних дозах) с целью улучшения показателей внимания и памяти может быть рекомендовано пациентам с умеренными когнитивными нарушениями на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, нуждающихся в терапии сосудистых рисков.

- **Определено**, что пациенты с индексом памяти теста МоСА менее 7 баллов нуждаются в использовании дополнительных терапевтических стратегий, направленных на профилактику и коррекцию когнитивных и окислительных нарушений.

- **Представлены** практические рекомендации по дальнейшему применению результатов исследования.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Достоверность полученных в работе результатов базируется на высоком качестве методологии. Количество пациентов (1651 человек) было достаточным, исследуемая когорта – однородной, применяемые методы исследования (МоСА-тест и Fe²⁺- индуцированная хемилюминесценция липопротеинов сыворотки крови) – общепринятыми, валидными и воспроизводимыми. Использованные методы являются доступными к применению у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, церебральным атеросклерозом и наличием факторов сердечно-сосудистого риска (артериальной гипертензии, дислипидемии, гиперкоагуляции, гипергликемии). Исследованная когорта репрезентативна по отношению к изучаемой популяции, факт воздействия изучаемого медицинского

вмешательства основан на записях с высокой степенью достоверности (медицинская документация), продолжительность наблюдения (12 недель) – достаточна для оценки интересных исходов; выбывшие во время исследования пациенты и пропущенные данные об исходах отсутствовали.

Теория построена на известных, проверяемых данных и фактах, свидетельствующих о взаимосвязи когнитивных показателей (оцениваемых с помощью MoCA теста) с изменением показателя, характеризующего состояние эндогенной антиоксидантной системы (оцениваемого с помощью метода Fe²⁺-индуцированной хемилюминесценции липопротеинов сыворотки крови), что согласуется с опубликованными клиническими данными по теме диссертации.

Идея работы базируется на анализе доступной научной литературы, посвященной механизмам развития и прогрессирования сосудистых когнитивных нарушений при атеросклерозе. Также проанализирован передовой опыт и клиническая практика ведения пациентов с когнитивными нарушениями на фоне таких факторов сосудистого риска как артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперкоагуляция, гипергликемия. Отмечена необходимость улучшения практической тактики лечения пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, церебральным атеросклерозом и наличием модифицируемых факторов сосудистого риска.

Методики статистической обработки данных, используемые в диссертационной работе (точный критерий Фишера, критерий Вилкоксона, t-критерий Стьюдента, метод логистической регрессии ANOVA) выбраны в соответствии с поставленными задачами и типом данных для каждого этапа исследования. Для оценки когнитивных нарушений использовался MoCA-тест, а для оценки выраженности оксидативных нарушений – Fe²⁺- индуцированная хемилюминесценция липопротеинов сыворотки крови. Данные методы являются валидными и воспроизводимыми у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и церебральным атеросклерозом, а также другими факторами сосудистого риска.

Личный вклад соискателя заключается в разработке плана, гипотезы и дизайна исследования, которое состояло из двух этапов: первого – поперечного, второго – проспективного когортного. Автор работы самостоятельно подобрал необходимые и оптимальные шкалы и методы исследования, включая клиническое обследование (с применением модифицированной шкалы Рэнкина) лабораторное исследование (с применением метода Fe²⁺-индуцированной хемилюминесценции липопротеинов сыворотки крови) и нейропсихологического тестирования (с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA-тест), редакция 8.1). Автор исследования самостоятельно сформулировал задачи и конечные точки исследования, создал и заполнил базы данных, провел статистическую обработку данных, сформулировал выводы и опубликовал результаты исследования.

Таким образом, Никулина Ксения Владимировна принимала непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах от планирования до статистического анализа и публикации результатов исследования.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и по актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, изложенным в Положении о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденном приказом ректора Сеченовского университета от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Никулина Ксения Владимировна, заслуживает ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 3.1.24. Неврология.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, членами диссертационного совета был задан ряд вопросов, на которые соискатель Никулина Ксения Владимировна дала исчерпывающие ответы.

По результатам защиты диссертации на заседании 15 ноября 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по оценке взаимоотношений между показателями оксидативного стресса и отдельными показателями когнитивных функций, имеющей существенное значение для неврологии, присудить Никулиной Ксении Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, присутствующих на заседании, из них 11 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 20 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени – 16 человек, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председательствующий

диссертационного совета

д.м.н., профессор



Парфенов Владимир Анатольевич

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д.м.н., профессор

Зиновьева Ольга Евгеньевна

«16» ноября 2023 года