

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и инновационной  
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.  
И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
академик РАН, доктор медицинских наук,  
профессор

С.Н. Авдеев

2023 г.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### **ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Соотношение уровня оксидативного стресса и нарушений когнитивной функции у пациентов с церебральным атеросклерозом» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Никулина Ксения Владимировна, 1982 года рождения, гражданство Российская Федерация, 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».

С 2019 году 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). Период прикрепления закончился в 2022 году.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1443 от 22.02.2022 г. выдана Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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 «Материя Медика Холдинг» в Отделе медицинской информации Клинико-медицинского департамента в должности медицинского советника.

**Научный руководитель:**

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

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Соотношение уровня оксидативного стресса и нарушений когнитивной функции у пациентов

с церебральным атеросклерозом», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Никулиной Ксении Владимировны на тему «Соотношение уровня оксидативного стресса и нарушений когнитивной функции у пациентов с церебральным атеросклерозом» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология является законченной научно-квалифицированной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Изменения когнитивных функций, нарушающие бытовую, социальную и профессиональную деятельность, являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, с которой сталкиваются врачи различных специальностей в повседневной клинической практике. Распространенность когнитивных нарушений (КН) у людей после 85 лет превышает 40% и значительно повышается с увеличением возраста. КН являются причиной инвалидизации, – пациенты с деменцией становятся полностью зависимы от окружающих, в связи с чем остро стоит задача предотвращения или замедления развития деменции – самого тяжелого «дорогостоящего» когнитивного расстройства.

Одной из самых важных проблем в современной клинической медицине является ранняя диагностика, выявление факторов риска развития и прогрессирования, лечение и профилактика КН.

Работа Никулиной К.В., открывшая новые аспекты в решении проблемы повышения эффективности диагностики и лечения КН у пациентов с церебральным атеросклерозом на основе изучения клинико-лабораторных соотношений, является чрезвычайно актуальной и представляет важность как для врачей неврологов, так и для врачей других специальностей, в первую очередь терапевтов, кардиологов и сосудистых хирургов.

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

Никулина К.В. принимала непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах – от разработки плана исследования до публикации результатов исследования. Соискателем самостоятельно была разработана гипотеза исследования и дизайн исследования, включая подбор валидных и оптимальных шкал и методов исследования, таких как Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест) и Хемилюминесценция липопротеинов сыворотки крови, индуцированная ионами двухвалентного железа ( $Fe^{2+}$ ) для оценки выраженности оксидативных нарушений; а также сформулированы задачи и конечные точки исследования. Соискатель принимал непосредственное участие в обследовании пациентов и заполнении первичной документации, проведении нейропсихологического тестирования, формировании базы данных и их статистической обработке. Соискателем самостоятельно проведена работа по описанию результатов клинических и лабораторных исследований, а также формулирование выводов, на основании которых были подготовлены и опубликованы результаты исследования.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность и обоснованность результатов базируется на высоком качестве методологии и низком риске систематических ошибок проведенного исследования. Количество пациентов было достаточным, исследуемая когорта – однородной, применяемые методы исследования (MoCA-тест и  $Fe^{2+}$ - индуцированная хемилюминесценция липопротеинов сыворотки крови для оценки выраженности оксидативных нарушений) – общепринятыми, валидными и воспроизводимыми, доступными к применению у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, церебральным атеросклерозом и другими факторами сердечно-сосудистого риска. Исследованная когорта репрезентативна по отношению к изучаемой популяции, факт воздействия изучаемого медицинского вмешательства основан на записях с высокой

степень достоверности (медицинская документация), продолжительность наблюдения – достаточна для оценки интересующих исходов; выбывшие во время исследования пациенты и пропущенные данные об исходах отсутствовали. Использовались корректные методы статистической обработки данных с применением современных профессиональных программ статистического анализа. Проведена проверка достоверности первичной документации, включая копии выписок из историй болезней, журнал учета больных, базу данных, протоколы исследований.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Подтвержден мультифокальный фенотип когнитивных нарушений с доминированием дефицита исполнительных функций и внимания, характерный для васкулярных когнитивных нарушений на широкой выборке пациентов (N=1651) с церебральным атеросклерозом и другими факторами сердечно-сосудистых рисков, проживающих в РФ.

Выявлена достоверная прямая взаимосвязь между уровнем оксидативного стресса и степенью когнитивных нарушений при оценке когнитивных функций (с помощью MoCA-теста) и параметров оксидативного стресса (с помощью Fe<sup>2+</sup>-индуцированной хемилюминесценции) у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и церебральным атеросклерозом.

Установлено наличие положительной корреляционной связи умеренной степени выраженности между отдельными индексами MoCA-теста и показателем, характеризующем состояние эндогенной антиоксидантной системы. Выявлено, что у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и церебральным атеросклерозом, а также другими факторами сердечно-сосудистого риска на изменение окислительно-восстановительных процессов наиболее чувствительно реагируют домены MoCA-теста, оценивающие исполнительные функции, внимание и память.

Проведена оценка рисков неоптимального ответа на стабильную терапию, направленную на коррекцию 4-х наиболее значимых модифицируемых факторов сосудистого риска: у пациентов с исходным индексом памяти MoCA

менее 7 баллов шансы нарастания оксидативного стресса возрастают в 16 раз по сравнению с пациентами с более высокими показателями памяти.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Продемонстрированная связь между когнитивными нарушениями (КН) и оксидативным стрессом у пациентов с умеренными КН и церебральным атеросклерозом, а также другими факторами сердечно-сосудистого риска, указывает на необходимость своевременной диагностики и профилактики этих нарушений. Оптимальный возраст для инициации стратегий вторичной профилактики составляет 55 лет, когда еще в течение 5-10 лет наблюдаются относительно стабильные показатели когнитивных функций.

Показанное положительное влияние статинов на динамику окислительных и когнитивных показателей подтверждает возможность их применения по показаниям у пациентов с КН с целью оптимизации и повышения качества медицинской помощи.

Продемонстрированный в исследовании слабый отклик различных доменов МоСА-теста у пациентов с исходным индексом памяти МоСА менее 7 баллов на стабильную 12-недельную терапию, направленную на коррекцию СС рисков, открывает возможности для дальнейших исследований и изучения эффективности более агрессивной терапии.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научной работы заключается в том, что в ней поставлена и подтверждена первоначальная гипотеза о наличии связи между оксидативным стрессом и когнитивными нарушениями у пациентов с церебральным атеросклерозом, о чем свидетельствовали данные корреляционного анализа и логистической регрессии (ANOVA).

Срез на большой выборке пациентов позволил выявить мультифокальное снижение показателей когнитивных функций, сочетающееся с прямой зависимостью между динамикой когнитивных и окислительных показателей, что подтверждает значимость оксидативного стресса в развитии и прогрессировании когнитивного дефицита. Выявленная взаимосвязь между

окислительными нарушениями и показателями внимания, памяти и исполнительных функций свидетельствует об уязвимости данных когнитивных функций к процессам свободно-радикального окисления.

Полученные в данном исследовании факты демонстрируют, что оксидативный стресс может служить потенциальной мишенью для лечения и профилактики когнитивных нарушений у пациентов с церебральным атеросклерозом и другими факторами риска сердечно-сосудистых событий.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Никулиной Ксении Владимировны на тему «Соотношение уровня оксидативного стресса и нарушений когнитивной функции у пациентов с церебральным атеросклерозом» внедрены в учебный процесс кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин Клиническая неврология, Сосудистые заболевания нервной системы, читаемых студентам (аспирантам) по направлению специальности 3.1.24. Неврология. Акт № 142 от 14.10.22.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Никулиной Ксении Владимировны на тему «Соотношение уровня оксидативного стресса и нарушений когнитивной функции у пациентов с церебральным атеросклерозом» внедрены в лечебный процесс ООО «Медико-оздоровительный центр Южный». Акт б/н от 14 октября 2022 г.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Соотношение уровня оксидативного стресса и нарушений когнитивной функции у пациентов с церебральным атеросклерозом» (исполнитель – Никулина Ксения Владимировна). Выписка из протокола № 31-20 Локального этического Комитета от 11.11.2020.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация «Соотношение уровня оксидативного стресса и нарушений когнитивной функции у пациентов с церебральным атеросклерозом» соискателя кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) соответствует паспорту специальности 3.1.24. Неврология, пункты 3, 20.

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

По результатам исследования автором опубликовано 3 научных работы, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном 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; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, SCOPUS).

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

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.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных (Web of Science, SCOPUS):

1. 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, Web of Science]

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, Web of Science]

• **Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

- 1) XVI Междисциплинарная конференция «Вейновские чтения» (г. Москва, 29 февраля 2020 г.);
- 2) XVII Междисциплинарная конференция «Вейновские чтения» (г. Москва, 20 февраля 2021 г.);
- 3) XXIII конгресс с международным участием Давиденковские чтения (г. Санкт-Петербург, 23 сентября 2021г.).

### **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 авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Никулиной Ксении Владимировны «Соотношение уровня оксидативного стресса и нарушений когнитивной функции у пациентов с церебральным атеросклерозом» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 Неврология.

Заключение принято на заседании кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 16 чел.

Результаты голосования: «за» – 16 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол №6 от «08» июня 2023 года.

**Председательствующий на заседании**

Доктор медицинских наук,  
заведующий кафедрой нервных болезней  
Института профессионального образования  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет)



Ал. Б. Данилов