

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ДСУ 208.001.24

созданного на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), по диссертационной работе, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/215-2025

решение диссертационного совета от 17 сентября 2025 г. протокол № 21

О присуждении Тихоновой Ольге Алексеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук

Диссертация «Химиоиндуцированная полинейропатия у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями» в виде рукописи по специальности 3.1.24. Неврология принята к защите 18 июня 2025 г. (протокол № 19) диссертационным советом ДСУ 208.001.24, созданным при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2 (Приказ ректора № 1203/Р от 05.10.2022г.).

Тихонова Ольга Алексеевна, 1978 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила Смоленскую государственную медицинскую академию по специальности «Педиатрия» в 2002 году.

В 2005 г. получила специальность «Неврология» после прохождения первичной специализации в Смоленской государственной медицинской академии. В 2014 году получила специальность «Функциональная диагностика» после прохождения первичной специализации в Смоленской государственной медицинской академии.

С 2012 года по настоящее время работает врачом-неврологом, а с 2014 года по совместительству врачом - функциональным диагностом в КДЦ БФУ им. И. Канта. Выполняет обязанности невролога амбулаторного звена,

владеет современными методами электрофизиологической диагностики неврологических заболеваний. Постоянно совершенствует свои навыки на курсах повышения квалификации.

С 2021 по 2024 г. Тихонова Ольга Алексеевна проходила обучение в очной аспирантуре на кафедре психиатрии и нейронаук Балтийского Федерального Университета имени Иммануила Канта. Полноценно и своевременно выполнила программу индивидуальной подготовки. Успешно сдала экзамены кандидатского минимума по специальности 3.1.24. Неврология.

Диссертация «Химииндуцированная полинейропатия у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, выполнена в образовательно-научном кластере «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» ФГАОУ ВО Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта (БФУ им. И. Канта).

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

Официальные оппоненты:

СИНКИН МИХАИЛ ВЛАДИМИРОВИЧ - доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, отделение неотложной хирургии, ведущий научный сотрудник.

ГРИШИНА ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский центр неврологии и нейронаук», руководитель Центра заболеваний периферической нервной системы.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном и подписанном доктором медицинских наук (3.1.24. Неврология), профессором кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России Амелиным Александром Витальевичем, указало, что диссертационная работа Тихоновой Ольги Алексеевны «Химиоиндуцированная полинейропатия у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по поиску потенциальных электрофизиологических и биологических маркеров развития химиоиндуцированной полинейропатии и разработке алгоритма обследования данной группы пациентов, имеющих существенное значение для неврологии, что 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 Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Тихонова Ольга Алексеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.1.24. Неврология.

По результатам исследования автором опубликовано 5 печатных работ, в том числе 2 научных статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 статья в издании, включенном 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 медицинских наук; 2 статьи – иные.

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

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

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1) **Тихонова О. А.** Поражение тонких волокон у пациентов с химиоиндуцированной полинейропатией / О. А. Тихонова, Д. С. Дружинин, О. П. Тучина, А. В. Виноградова, С. А. Докторова, М. И. Долгалева // **Нервно-мышечные болезни.** – 2024. – № 1 (14). – С. 25-33. [Scopus]

2) **Тихонова О. А.** Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия на фоне применения ингибиторов контрольных точек: клинические наблюдения / О. А. Тихонова, Д. С. Дружинин, Е. С. Дружинина, М. А. Рукосуева // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2024. – № 1 (18). – С. 98–104. [Scopus]

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) **Тихонова О. А.** Современное представление о химиоиндуцированной полинейропатии (обзор литературы) / О. А. Тихонова,

Д. С. Дружинин, А. М. Тынтерова, И. В. Реверчук // Нервно-мышечные болезни. – 2023. – № 1 (13). – С. 10-21.

2) **Тихонова О. А.** Сывороточные белки как предикторы развития химиоиндуцированной полинейропатии / О. А. Тихонова, Е. С. Дружинина, О. П. Тучина, Д. С. Дружинин, С. А. Докторова // Русский биотерапевтический журнал. – 2024. – № 3 (23). – С. 18-25.

На автореферат диссертации поступили отзывы от:

БРИЛЬ ЕКАТЕРИНЫ ВИТАЛЬЕВНЫ - кандидат медицинских наук (3.1.24. Неврология), заведующая кафедрой неврологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России, руководитель научного центра экстрапирамидных заболеваний, психического и когнитивного здоровья Федеральное государственное бюджетное учреждение Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России

САНОЕВОЙ МАТЛЮБЫ ЖАХОНКУЛОВНЫ - доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Республика Узбекистан

АЛИФЕРОВОЙ ВАЛЕНТИНЫ МИХАЙЛОВНЫ - доктор медицинских наук (3.1.24. Неврология), профессор, заведующая кафедры неврологии и нейрохирургии Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

КУРБАТОВА СЕРГЕЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА - кандидат медицинских наук (3.1.24. Неврология), старший научный сотрудник лаборатории молекулярной морфологии и иммунной гистохимии НИИ экспериментальной биологии и

медицины Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Отзывы на автореферат диссертации положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывался тем, что они являются известными специалистами в области проведенного научного исследования и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых научных журналах. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Определены клинические особенности химиоиндуцированной полинейропатии (ХИПН) у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями: в 86% случаев является длинно-зависимой, преимущественно сенсорной. Моторные волокна поражаются лишь в 7% случаев (при применении доцетаксела). Для оксалиплатина характерен специфический феномен - холодовая аллодиния.

Выявлены высокочувствительные и специфичные электрофизиологические маркеры ХИПН (амплитуда потенциала действия икроножного нерва и индекс SRAR).

Доказано, что изменение плотности интраэпидермальных нервных волокон (ИЭНВ) не является надёжным предиктором нейропатической боли при ХИПН;

Установлено,

- что развитие ХИПН связано со снижением уровня витаминов группы В: пиридоксина (В6), голотранскобаламина (В12*) и гомоцистеина на фоне используемой химиотерапии.
- что астения, депрессия и тревога у онкологических пациентов на фоне химиотерапии влияет на степень выраженности сенсорной аксональной зависимой от длины полинейропатии.

Обнаружена низкая чувствительность иммуноферментного анализа, используемого для определения уровня периферина в сыворотке крови при ХИПН, вследствие чего данный метод не может быть рекомендован к использованию для подтверждения нейропатии в клинической практике.

Разработан клиничко-инструментальный алгоритм диагностики ХИПН у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, включающий систему «красных флагов» для исключения альтернативных причин полинейропатии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказаны ключевые положения о фенотипических особенностях ХИПН в зависимости от локализации рака и класса химиотерапевтических агентов (препараты платины и таксаны), вносящие вклад в систематизацию знаний о патогенезе и клинической картине данного осложнения.

Полученные данные, основанные на комплексном применении клинических, электрофизиологических, иммунологических и психометрических методов, устанавливают прямую взаимосвязь между структурно-функциональными изменениями в периферической нервной системе и клинической

симптоматикой. Это подтверждает ключевую роль комплексной диагностики для объективной оценки как состояния пациента, так и результатов терапии.

Изложены и научно аргументированы положения о роли дефицита витаминов группы В и динамики сывороточных биомаркеров (нейрофиламент легкой цепи) в развитии и прогрессировании ХИПН.

Обнаружено отсутствие значимой корреляции между степенью поражения тонких нервных волокон по данным иммуногистохимии и выраженностью нейропатической боли. Этот факт подтверждает более сложный и многокомпонентный механизм формирования боли при ХИПН и создает теоретические предпосылки для дальнейшего изучения.

Изучены причинно-следственные связи между развитием ХИПН и психоэмоциональными нарушениями (астения, депрессия, тревога), установлена их взаимозависимость и влияние на ухудшение качества жизни пациентов.

Практическая значимость работы заключается в следующем:

Определены четкие электрофизиологические (ПД икроножного нерва, индекс SRAR) и лабораторные (нейрофиламент легкой цепи, витамины группы В) критерии диагностики и мониторинга ХИПН, а также перспективы их использования для раннего выявления и оценки динамики неврологических осложнений химиотерапии.

Создана система практических рекомендаций для неврологов, включающая рекомендации по:

- проведению диагностического обследования пациентов с подозрением на ХИПН;
- интерпретации электрофизиологических и лабораторных маркеров;
- своевременной коррекции нутритивного статуса и дефицита витаминов группы В;
- мониторингу психоэмоционального состояния пациентов;

- необходимости совместного ведения пациентов онкологами и неврологами для улучшения качества жизни пациентов.

Проведена модернизация диагностического алгоритма для пациентов с ХИПН путем разработки и внедрения системы «красных флагов», обеспечивающей дифференциальную диагностику и оптимизацию обследования в реальной клинической практике.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Теоретическая концепция работы базируется на анализе клинической практики и обобщении передового опыта в области нейроонкологии и неврологии, направленном на решение актуальной задачи оценки влияния цитотоксической химиотерапии на периферическую нервную систему, связанной с увеличением числа неврологических осложнений у пациентов, получающих химиотерапию. Использовано сравнение авторских данных с результатами крупных зарубежных исследований, которое подтвердило общие закономерности развития ХИПН (высокая частота сенсорных нарушений, роль таксанов и препаратов платины), а также выявило аспекты, применимые для практической работы (высокая диагностическая ценность конкретных ЭМГ-параметров - ПД икроножного нерва и индекса SRAR, разработка алгоритма обследования). Достоверность результатов исследования основана на качественно спланированном проспективном исследовании с использованием комплекса современных, валидированных методов диагностики с достаточным объёмом выборки пациентов $n=86$, что позволяет получить репрезентативные данные. Статистический анализ проведен с использованием современных методик сбора информации и обработки данных при помощи программного обеспечения StatTech версии 4.2.8 (ООО «Статтех», Россия) и GraphPadPrism версии 8.0.1 (Insightful Science, США), что обеспечивает достоверность выводов. Учет потенциальных ограничений, типичных для клинических исследований в

онкологии (гетерогенность выборки, выбывание пациентов), подтверждает достоверность полученных результатов.

Личный вклад соискателя состоит в:

формировании групп наблюдения в соответствии с критериями включения, невключения и определении перечня исследуемых клиничко-лабораторных показателей. Автором лично проведено клиническое обследование пациентов, выполнены все электрофизиологические (ЭНМГ периферических нервов) и морфологические исследования (панч-биопсия кожи). Соискатель осуществлял систематизацию клинического материала, статистическую обработку полученных данных, их анализ и интерпретацию, формулировку выводов и практических рекомендаций. Подготовка публикаций, оформление диссертационной работы и автореферата, а также представление результатов исследования на научных конференциях различного уровня выполнены лично автором.

Диссертационная работа Тихоновой Ольги Алексеевны на тему: «Химиоиндуцированная полинейропатия у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, является законченной научно-квалификационной работой, имеющей важное медико-социальное значение.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью 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 Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от

06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Тихонова Ольга Алексеевна, достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, членами диссертационного совета были озвучены комментарии и задан ряд вопросов, на которые Тихонова Ольга Алексеевна дала исчерпывающие ответы.

По результатам защиты диссертации на заседании 17 сентября 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи поиска потенциальных электрофизиологических и биологических маркеров развития химиоиндуцированной полинейропатии и разработке алгоритма обследования данной группы пациентов, имеющих существенное значение для неврологии, присудить Тихоновой Ольге Алексеевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, присутствующих на заседании, из них 8 докторов медицинских наук и 1 кандидат медицинских наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени – 15 человек, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Член-корреспондент РАН

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук

М.А. Кинкулькина

В.А. Толмачева

18 сентября 2025 г.



(Handwritten signatures in blue ink)