

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), д.м.н., профессора Табеевой Гюзаль Рафкатовны на диссертацию Чеботаревой Анны Дмитриевны на тему «Персонализированный подход к лечению деменции при нейродегенеративных заболеваниях на основе анализа генетического полиморфизма», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - Нервные болезни.

Актуальность темы диссертации

В современной медицине врач назначает лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи, индивидуальные особенности пациента часто упускаются из внимания. Стандартное лечение может оказаться у части пациентов неэффективным и небезопасным. Есть области медицины, в которых персонализированный подход стал правилом (например, определение группы крови пациента перед переливанием крови). Подбор препаратов для лечения пациентов с деменцией на сегодняшний день осуществляется с помощью пробной терапии и не учитывает индивидуальные особенности пациентов. Эффективность антидементных препаратов переменчива. При неэффективности, либо плохой переносимости препарата он заменяется на другой препарат, оценить эффективность возможно через 6-12 месяцев лечения. Таким образом, у практических врачей существует потребность в надежных предикторах эффективности ингибиторов холинэстеразы (ИХЭ), которые бы позволили не терять время на пробную терапию и сразу назначить эффективный и безопасный препарат. Целью диссертационного исследования Чеботаревой А.Д. является проверка гипотезы, является ли полиморфизм генов *CYP2D6* и *MDR1* надежным предиктором эффективности ИХЭ. В ходе работы получены данные о клинических предикторах эффективности антидементной терапии, которые также позволяют улучшить методологию оценки

эффективности терапии. Тема диссертационной работы Чеботаревой А.Д. является актуальной в связи с существующей нерешенной проблемой в терапии пациентов с деменцией, а также в связи с большой распространенностью когнитивных нарушений, особенно среди лиц пожилого возраста.

Степень обоснованности основных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование проведено на достаточно большой выборке пациентов (106 пациентов с деменцией при нейродегенеративных заболеваниях) с использованием современных методик оценки динамики когнитивных функций и лабораторной диагностики, соответствующих поставленной цели и позволяющих сделать обоснованные выводы.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Сформулированные в диссертационном исследовании научные положения, выводы и рекомендации основаны на результатах проведенного исследования, соответствуют поставленным целям и задачам. Использованные методы статистического анализа позволяют подтвердить достоверность полученных результатов.

Впервые показана ассоциация плохого ответа на лечение ингибиторами холинэстеразы с генотипом GA по полиморфному маркеру 1846G>A гена *CYP2D6* у пациентов с амнестическим профилем ($r=0,554$, $p=0,007$) и у пациентов моложе 70 лет ($r=0,671$, $p=0,024$). 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. Выявлено статистически незначимое превосходство галантамина над донепезилом по частоте эффективности (в 1,2 раза) и безопасности (в 2,4 раза) при лечении деменции при нейродегенеративных заболеваниях.

Значимость для науки и практики полученных результатов

В диссертационной работе получены данные о большей эффективности антидементной терапии у пациентов с легкой деменцией, о преимущественном влиянии ингибиторов холинэстеразы на регуляторные функции и отсутствии их влияния на речевые нарушения. Эти данные важны для практической медицины, они позволяют рекомендовать более раннее назначение ИХЭ пациентам с деменцией. Оптимизация алгоритма оценки эффективности ИХЭ важна для практической деятельности и при проведении клинических исследований. Данные о частоте и профиле нежелательных явлений позволяют рекомендовать более широкое применение ИХЭ в практической деятельности. Данные об ассоциации генотипа GA по полиморфному маркеру 1846G>A гена *CYP2D6* у более молодых пациентов с амнестическим профилем когнитивных нарушений являются значимыми для изучения патогенеза нейродегенеративных заболеваний.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Работа изложена на 122 страницах машинописного текста, иллюстрирована 1 графиком, 2 схемами, 4 диаграммами, 33 таблицами. Список литературы включает 53 источника на русском языке и 111 источников на английском языке.

Во введении отражена актуальность темы исследования,

сформулированы цели и задачи.

В обзоре литературы подробно описаны данные о применении ингибиторов холинэстеразы и мемантина в терапии пациентов с деменцией, представлены результаты изучения фармакогенетики ингибиторов холинэстеразы в различных популяциях зарубежными авторами, приведены данные популяционных исследований.

Подробно описаны методики нейропсихологического тестирования пациентов, алгоритм оценки эффективности проводимого лечения. Приведена методика фармакогенетического тестирования.

Результаты проведенного исследования представлены подробно, структурированы, иллюстрированы схемами и диаграммами. Выводы соответствуют поставленным целям и задачам.

Все вышеперечисленное свидетельствует о завершенности диссертационной работы в целом. Замечаний по оформлению диссертации нет.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, включенных в перечень ВАК для публикации результатов диссертационных исследований.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает содержание диссертации, содержит основные положения, полученные результаты, выводы и практические рекомендации.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. При анализе диссертации возникли следующие вопросы:

1. Каким образом Вы объясняете полученные данные об ассоциации генотипа GA по полиморфному маркеру 1846G>A гена *CYP2D6* с плохим ответом на лечение у более молодых пациентов с амнестическим профилем

когнитивных нарушений? И как этот результат соотносится с первоначальной гипотезой о взаимосвязи генотипа с эффективностью ИХЭ?

2. Каковы причины того, что не удалось выявить взаимосвязи между генотипом и эффективностью ИХЭ в общей группе пациентов?

3. Эффективность ингибиторов холинэстеразы показана прежде всего при болезни Альцгеймера, при которой на первый план выходят нарушения памяти. Не являются ли противоречивыми в связи с этим полученные Вами данные о преимущественном воздействии ИХЭ на регуляторные функции?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, диссертационное исследование Чеботаревой Анны Дмитриевны на тему «Персонализированный подход к лечению деменции при нейродегенеративных заболеваниях на основе анализа генетического полиморфизма» является актуальным, имеет научную новизну и большую практическую значимость. Представленная работа является самостоятельной и законченной научно-квалификационной работой. Она содержит решение важной задачи усовершенствования помощи пациентам с деменцией при нейродегенеративных заболеваниях и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пункту 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 1024 от 28.08.2017г.), а ее автор Чеботарева А.Д. достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - Нервные болезни.

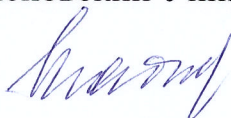
Официальный оппонент:

профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет),

д.м.н., профессор



Табеева Гюзьяль Рафкатовна

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных



Табеева Гюзьяль Рафкатовна

Подпись д.м.н., профессора Табеевой Г.Р. ЗАВЕРЯЮ.

Ученый секретарь

д.м.н., профессор



Воскресенская О.Н.

«27» октября 2021 года

Адрес: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.
Телефон: +7(499) 248-05-53. Адрес электронной почты: rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru.