

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ**

-ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК»

(НИИТПМ – ФИЛИАЛ ИЦиГ СО РАН)

Юр. Адрес: 630089, Россия, г. Новосибирск, пр-т
Академика Лаврентьева, 10

Факт. Адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск, ул.
Бориса Богаткова, 175/1

Тел.: (383) 373-09-81, Тел./факс: (383) 264-25-16

e-mail: niitpm.office@gmail.com <http://www.iimed.ru>

ИНН 5408100138 / ЛПН 540543001

ОКПО 15766373 ОГРН 1025403657410

От _____ № _____
На № _____ от _____

“УТВЕРЖДАЮ”

Руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО
РАН член-корреспондент РАН, д.м.н.,
профессор



Рафино Ю.И.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины
- филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
(НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)**

Диссертация Суханова Андрея Владимировича на тему: «Возраст-зависимые ассоциации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с состоянием когнитивных функций в молодом возрасте», по специальностям 3.1.20. Кардиология и 3.1.24. Неврология выполнена в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины- филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Суханов А.В. в 1996 году с отличием окончил педиатрический факультет Новосибирского государственного медицинского института МЗ РФ по специальности

«Педиатрия». С 1996 по 1997 год А.В. Суханов проходил основную программу послевузовского профессионального образования на базе кафедры неврологии и нейрохирургии Новосибирского государственного медицинского института МЗ РФ при Областной клинической больнице в клинической интернатуре по специальности «Неврология». С октября 1998 года (приказ № 417 от 14.10.1998 г.) по сентябрь 2001 года (приказ № 635 от 09.09.2001 г.) соискатель Суханов Андрей Владимирович проходил обучение в очной аспирантуре по направлению подготовки «Нервные болезни» на кафедре нервных болезней ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета. Дополнительно, соискатель Суханов Андрей Владимирович в 2000 году прошел первичную специализацию по психиатрии на базе кафедры психиатрии ФУВ НГМА (диплом ПП №179223). Кроме того, он прошел специализацию по медицинской генетике на базе ФУВ Новосибирского государственного медицинского института МЗ РФ (удостоверение № 23741 от 29.03.1997 г.). В период с 01.10.2009 по 28.09.2012 годы Суханов А.В. проходил докторантуру по специальности «внутренние болезни». Тема научного исследования в докторантуре: «Онтогенетические особенности когнитивных функций и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: популяционное исследование».

С июля 2002 года и по настоящее время соискатель Суханов Андрей Владимирович работает старшим научным сотрудником лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины - филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». Соискателем Сухановым А.В. 08 октября 2002 г. была успешно защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.13 Нервные болезни, на тему: «Клиника, патоморфология и маркеры риска болезни Альцгеймера в крупном регионе Западной Сибири» (КТ № 085919). Диссертация была выполнена на кафедре клинической неврологии и нейрохирургии ФУВ в Новосибирской государственной медицинской академии МЗ РФ. Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор В.Л. Фейгин. Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Ц.П. Короленко.

На протяжении всего этого периода, научная работа Суханова А.В. была посвящена изучению различных аспектов состояния когнитивных функций. Андрей Владимирович исследовал когнитивные функции не только в структуре отдельных

нозологических форм (при болезни Альцгеймера и мультиинфарктной деменции), но и в рамках их популяционных аспектов. Состояние отдельных когнитивных функций (в особенности, внимания и памяти) исследовались Сухановым А.В. в контексте их возрастных изменений, а также влияния на них различных факторов риска (в особенности, - артериальной гипертензии и нарушений липидного профиля). По результатам исследования когнитивных функций в трех возрастных категориях (подростки, лица молодого возраста, лица пожилого и старческого возраста) был опубликован ряд статей в журналах списка ВАК и в тезисах конференций, в том числе и с международным участием. Большое внимание в работах Андрея Владимировича уделяется влиянию социальных факторов (образование, профессия, влияние стресса на рабочем месте, время выхода на пенсию) на состояние когнитивных функций.

А.В. Суханов принимал участие международных проектах, в рамках которых выполнялось изучение когнитивных функций при помощи стандартизированных методик (проект НАРПЕЕ «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе»). Имеет ряд проектов, связанных с исследованием когнитивных функций и поддержанных грантами. Осуществлял руководство группой сотрудников по 3 грантам: 1) грант Федерального агентства по науке и инновациям, по теме: РИ-19.0/002/292 «Исследование роли микроэлементов при болезни Альцгеймера для разработки способа ранней прижизненной диагностики заболевания» (2005 г.); 2) грант РГНФ, проект № 05-06-06101а «Социальная дезадаптация лиц пожилого возраста с сочетанной психосоматической патологией» (2005 – 2007 гг.); 3) грант РГНФ, проект № 11-06-00807а «Изучение психоорганического синдрома у пожилых в качестве фактора социальной стигматизации» (2011 - 2013 гг.).

С 1997 года Суханов А.В. работает практикующим неврологом (по совместительству). Исследованию когнитивных функций, набору и клинической оценке обследуемых лиц, способствовала работа А.В. Суханова в качестве невролога-консультанта в Государственном автономном учреждении социального обслуживания Новосибирской области «Новосибирский областной геронтологический центр» и в Государственном автономном стационарном учреждении социального обслуживания Новосибирской области «Обской психоневрологический интернат», где он трудится неврологом по настоящее время. Суханов А.В. удостоен ряда наград Министерства труда и социального развития Новосибирской области.

Научные консультанты: 1) Гафаров Валерий Васильевич, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный

исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующего лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации; 2) Пилипенко Павел Иванович, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой клинической неврологии и нейрогериатрии (ФПК и ППВ), доктор медицинских наук, профессор.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Суханова А.В. на тему «Возраст-зависимые ассоциации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с состоянием когнитивных функций в молодом возрасте», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология и 3.1.24. Неврология, является законченной научно-исследовательской квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научно-практической проблемы.

Актуальность темы исследования обусловлена тем, что социальная значимость изучения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ФР ССЗ) определяется исключительно быстрым ростом заболеваемости и смертности от кардиальной патологии. Артериальная гипертензия (АГ) признана важнейшим ФР развития и прогрессирования когнитивных нарушений (КН). Взаимосвязь между уровнем АД и степенью КН в течение многих лет активно обсуждается в мировой кардиологической и неврологической литературе. Большинство проводившихся лонгитюдинальных когортных исследований указывают на повышенный риск различных видов КН (включая и деменции) в случае высокого САД. В свою очередь, сочетающийся с АГ метаболический синдром (МС), становится самостоятельным ФР развития КН. МС связан как со снижением когнитивных функций (КФ), так и с бессимптомными инсультами у лиц среднего и пожилого возраста, но в более раннем возрасте эта проблема остаётся малоизученной. Актуальным представляется изучение влияния конвенционных и неконвенционных ФР ССЗ на изменение состояния КФ и определение частоты ФР ССЗ у подростков и лиц молодого возраста в открытой популяции. Взаимосвязь отдельных ФР ССЗ (в особенности, АГ) между собой и их влияние на патологические изменения головного мозга (ГМ), отмечалась ранее выдающимися отечественными и зарубежными клиницистами. Ранее было показано существенное влияние конвенционных ФР ССЗ на состояние КФ. Однако, все эти работы были выполнены на лицах среднего или пожилого возраста. При этом в

детском и подростковом возрасте таких работ не проводилось. Актуально своевременное и возможно более раннее выявление возникших в юношеском возрасте КР, ассоциированных с классическими ФР ССЗ для выбора адекватных лечебных, психолого-коррекционных и реабилитационных подходов. Определение ведущих биологических ФР для КН в подростковом и молодом возрасте, разработка мультивариантных моделей, оценивающих многообразие сочетаний между собой этих ФР, а также оценка роли неконвенционных ФР ССЗ в формировании КН, позволят выделить группы для диагностики и первичной профилактики КН. Также актуальным в России остаётся поиск доступного, экономичного метода диагностики ранних нарушений КФ и формирования групп риска для проведения профилактических мероприятий.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Работа представляет собой самостоятельное научное исследование, проведённое на высоком методическом уровне с использованием современных методов обследования, в том числе, молекулярно-генетического тестирования. Автором проведён анализ литературы по теме диссертации, был собран первичный материал (принимал участие в популяционных скринингах, выполнял нейропсихологическое тестирование, включая сбор субъективных жалоб, обследуемых на когнитивные нарушения). Сухановым А.В. лично проведена статистическая обработка материала, анализ и интерпретация полученных результатов. Суханов А.В. подготовил текст диссертации, опубликовал статьи в рецензируемых научных журналах, а также написал и зарегистрировал патент и базы данных.

Степень достоверности и обоснованности результатов исследований

Обоснованность полученных результатов диссертационного исследования Суханова А.В. подтверждают объём обследованных репрезентативных выборок (549 лиц в возрасте 14-17 лет, 1009 лиц в возрасте 25-44 лет), обеспечивающих мощность исследования, широкий спектр выполненных клинических, нейропсихологических, лабораторных и молекулярно-генетических исследований, а также использование современных методов статистического анализа, необходимых для решения поставленных задач. Стандартизация и объективизация данных проведены с помощью стандартных шкал и опросников. Высококачественное проведение лабораторных исследований по протоколу международных проектов является свидетельством высокой достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Диссертационная работа выполнялась в рамках реализации Государственного задания 0324-2018-0001 (регистрационный № АААА-А17-117112850280-2). Протокол диссертационного исследования одобрен решением локального этического комитета НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Научная новизна результатов исследования

1. Впервые на популяционном уровне показано, что для лиц в возрасте 25–44 лет частота выявленных КН и ассоциированных с ними ФР ССЗ была выше в мужской выборке, чем в женской. Диастолическое артериальное давление (ДАД) и среднее гемодинамическое артериальное давление (СГАД) ассоциированы с паттернами памяти. Пульсовое АД и СГАД связаны с паттернами внимания (у мужчин) и мышления (у женщин) ($p < 0,05$). Женский пол являлся фактором-протектором в отношении развития КН.

2. Впервые на популяционном уровне установлено, что у лиц 25–44 лет, подвергающихся воздействию стресса на работе, отмечено ухудшение паттернов внимания и мышления, по сравнению с теми, условия труда которых протекают в комфортных психологических условиях ($p < 0,05$). Также на популяционном уровне установлено, что у работников профессий тяжелого физического труда были худшие показатели паттернов внимания и мышления по сравнению с лицами руководящего состава ($p < 0,05$). Фактором-протектором в отношении КФ в популяции служило наличие у обследованных высшего образования ($p < 0,05$).

3. Впервые на популяционном уровне для женщин 25–44 лет выявлена ассоциация ФР ССЗ с объективно-субъективным показателем состояния КФ (жалобы на нарушение памяти, внимания и мышления)

4. Впервые в мире на популяционном уровне определены средние значения когнитивных тестов для лиц 14–17 лет, 25–44 лет. Статистически значимые различия между мальчиками и девочками ($p < 0,05$) отмечены для КП в 9-х классах (за 1 мин. просмотрено 265,93 буквы у мальчиков и 327,41 буквы у девочек, вычеркнуто 17,55 и 21,32 буквы, соответственно). В 10-х классах получены различия для количества букв, вычеркнутых за 1 мин. (18,47 буквы у мальчиков и 21,35 буквы у девочек). Статистически значимые различия между мужчинами и женщинами ($p < 0,05$) также отмечены для КП и т. Лурия в возрасте 25-29 лет (за 1 мин. просмотрено 292,48 буквы у мужчин и 327,62 буквы у женщин, вычеркнуто 19,69 и 21,90 буквы, также в т. Лурия названо в среднем 8,04 и 8,22 слова, соответственно). В возрасте 40-44 лет получены различия для количества вычеркнутых за 1 мин. букв и т. Лурия (18,64 буквы у мужчин и 20,51 буквы у женщин, а в т. Лурия ими названо в среднем 7,71 и 8,21 слова, соответственно). Также приводятся средние популяционные значения ряда психометрических тестов (теста на запоминание 10 слов по А.Р. Лурия, теста на речевую активность, теста исключения понятий, а также интегрального показателя уровня мышления в зависимости от пола, возраста, образовательного уровня) у подростков и лиц молодого возраста, не достигшие статистически значимых различий по полу.

5. Впервые на популяционном уровне в возрасте 14–17 лет, 25–44 года изучена ассоциация молекулярно-генетических маркеров COMT и APOE с КФ. Наличие аллеля E4 гена APOE увеличивало среднее количество ошибок, сделанных при воспроизведении слов, запоминаемых непосредственно в тесте Лурии независимо от возраста и пола, ($F(1,285) = 4,49$); ($p < 0,05$). Наличие аллеля A гена COMT (особенно в гомозиготном состоянии) также оказывало негативное влияние на состояние КФ.

Практическая значимость исследования.

Исходя из изложенных в исследовании ассоциаций конвенционных и неконвенционных ФР ССЗ с КФ, для целей первичной и вторичной профилактики КН, оправдано воздействие на модифицируемые факторы риска КН уже у лиц молодого возраста. В целом, ранняя диагностика и профилактика КН у молодых людей трудоспособного возраста, имеющих один или несколько неблагоприятных ФР ССЗ, должна включать в себя ряд последовательных мероприятий, в том числе, первичную профилактику.

1. Образовательные мероприятия среди подростков и лиц молодого возраста по профилактике ФР ССЗ и необходимости ведения здорового образа жизни (в частности – отказ от курения), а также – по психогигиене.

2. Динамическое наблюдение у подростков и лиц молодого возраста, подвергающихся воздействию комплекса ФР ССЗ, состояния КФ при помощи психометрического тестирования с количественной его оценкой.

3. Активное выявление среди лиц, имеющих ФР ССЗ, субклинических КН в ходе регламентированных периодических медицинских осмотров.

4. Выявление производственных и социально-бытовых ФР формирования КН и предоставление администрации учебных учреждений или предприятий рекомендаций по устранению (смягчению) действия данных факторов.

5. Мероприятия, направленные на уменьшение стресса на рабочем месте и профессионального выгорания, на улучшение психологического микроклимата в производственном коллективе. Среди этих мероприятий – организация курсов эмоциональной разгрузки на производстве и обучение навыкам эмоциональной саморегуляции.

6. Рекомендации по рациональной организации труда и отдыха работников молодого возраста, а также оптимизации условий их труда с учётом особенностей производственной среды.

Для улучшения качества нейропсихологической диагностики КН в условиях дефицита времени (на скрининге или первичном врачебном приёме) целесообразно дополнить исследование КФ оценкой жалоб обследуемых на снижение памяти и концентрации внимания с использованием стандартизированного бланка. Также для

улучшения качества нейропсихологической диагностики КН дополнительно целесообразно применять тест «Интегральный показатель уровня мышления» предложенный нами ранее для количественной оценки ранних нарушений стройности и темпа мышления (Патент № 26142222 Российская Федерация, МПК А61В 5/16 (2006.01), А61М 21/00 (2006.01). Способ выявления нарушения когнитивных функций у лиц молодого и среднего возраста : № 2016118190 : заявл. 10.05.2016 : опубл. 23.03.2017 / Суханов А. В. ; заявитель НИИТГП). (см. приложение А).

В случаях семейной отягощенности по КН (включая БА и другие виды деменций) целесообразно выполнение генотипирования по АРОЕ у молодых членов семьи.

Специальность.

Диссертационная работа Суханова А.В. на тему «Возраст-зависимые ассоциации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с состоянием когнитивных функций в молодом возрасте» посвящена новому направлению исследований на популяционном уровне состояния когнитивных функций в молодом возрасте и ассоциированных с ними конвенционных и неконвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (включая генетические полиморфизмы). Диссертационная работа соответствует паспортам научных специальностей 3.1.20. Кардиология (по направлениям исследований: п. 6 (Атеросклероз) и п. 15 (Исследование распространенности заболеваний кардиологического профиля. Профилактическая кардиология)) и 3.1.24. Неврология (по направлениям исследований: п. 1 (Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы) и п. 3 (Сосудистые заболевания нервной системы)).

Публикации.

Результаты исследования Суханова А.В. с достаточной полнотой отражены в опубликованных работах автора. По материалам диссертации было опубликовано 22 научных работы, в том числе 1 патент на изобретение, зарегистрированы 3 базы данных. Написаны 14 статей в центральных российских журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Российской Федерации, из них 6 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования (Scopus), а также 1 учебно-методическое пособие.

Заключение.

Диссертация Суханова Андрея Владимировича на тему: «Возраст-зависимые ассоциации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с состоянием когнитивных функций в молодом возрасте», рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология и 3.1.24. Неврология.

Настоящее заключение принято на заседании межлабораторного семинара в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины - филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный

исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

На заседании присутствовало 15: 1 член - корреспондент РАН, 9 докторов медицинских наук (из них 4 заведующих лабораториями и 2 заведующих кафедрами), а также 4 кандидата медицинских наук и 1 аспирант.

Результаты голосования: «за» - 15, «против» - 0, воздержавшиеся - 0. Решение принято «единогласно», протокол №5 от 21 сентября 2021 года.

Председатель заседания:

Ведущий научный сотрудник

д.м.н.



/  / Громова Е.А.

Секретарь заседания:

Старший научный сотрудник,

к.м.н.

/  / Панов Д.О.