

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Репина Алексей Николаевича на диссертационную работу Суханова Андрея Владимировича, на тему: «Возраст-зависимые ассоциации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с состоянием когнитивных функций в молодом возрасте», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.20. Кардиология и 3.1.24. Неврология.

Актуальность темы

Диссертационная работа А.В. Суханова посвящена изучению возраст-зависимых ассоциаций конвенционных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с состоянием когнитивных функций (КФ) в открытой популяции жителей города Новосибирска молодого и подросткового возраста, а также влиянию на состояние КФ отдельных генетических маркеров (АРОЕ и СОМТ). Актуальность проблемы исследования объясняется высокой распространенностью когнитивных нарушений (КН) в России и в мире. Второй важной медико-социальной проблемой является высокая частота конвенционных ФР ССЗ во всех странах мира. Такая же ситуация отмечается, в частности, и в популяции населения Западной Сибири. Связь когнитивных нарушений с конвенционными ФР ССЗ стала отмечаться уже в молодом возрасте. Известно, что у лиц молодого возраста отмечается рост частоты ишемической болезни сердца (ИБС), что представляет собой важную медико-социальную проблему. По клинической картине, исходам заболевания и факторам риска, пациенты, у которых ИБС манифестировала в относительно молодом возрасте, часто отличаются от пожилых пациентов. У молодых пациентов с ИБС распространенными ФР развития ССЗ являются АГ и сахарный диабет (СД), их влияние на развитие КН также весьма существенно. В современной кардиологии и неврологии большое значение придается комплексному изучению эпидемиологии болезней системы кровообращения, которое заключается в выработке единых подходов к первичной профилактике нарушений мозгового кровообращения и коронарной болезни

сердца в рамках концепции общности их факторов риска. Существенное влияние конвенционных ФР ССЗ на состояние КФ было ранее показано на лицах среднего, пожилого и старческого возраста. Однако в подобные работы для детского и подросткового возраста носят единичный характер, эпидемиологических исследований не проводилось.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

По дизайну работа А.В. Суханова соответствует поперечным эпидемиологическим исследованиям. В работе использованы материалы одномоментного популяционного обследования подростков (скрининги 2009-2010 и 2019 гг.) и лиц в возрасте 25-44 лет (скрининг 2013-2016 гг.). Работа выполнена с использованием достаточной по объему выборки лиц в количестве 549 подростков и 1009 лиц молодого возраста. Автором используется комплекс современных высокоинформативных клинических, инструментальных и биохимических методов исследования, который соответствует поставленным в работе цели и задачам и хорошо спланированы. Для всех групп имеется подробное описание. В работе были использованы следующие методы исследования: эпидемиологический, антропометрический, биохимический, молекулярно-генетический и статистический. Детально описана статистическая обработка результатов. Достоверность полученных результатов и выводов обеспечена достаточным объемом исследования и использованием современных адекватных материалу методов исследования и статистической обработки полученных материалов.

Положения, выводы и рекомендации диссертации соответствуют поставленным задачам, хорошо обоснованы и логично вытекают из результатов выполненного исследования.

По материалам диссертации опубликовано 35 печатных работ, в том числе 10 в журналах, рекомендованных ВАК для публикации диссертационных материалов. Был зарегистрирован ряд патентов и баз данных, на которые были получены авторские свидетельства. Среди них: «Способ выявления нарушения когнитивных функций у лиц молодого и среднего возраста» (Патент на изобретение RU 2614222, 23.03.2017); «Высшие психические функ-

ции у девочек-подростков г. Новосибирска» (Свидетельство о регистрации базы данных RU 2017620396, 06.04.2017); «Высшие психические функции у жителей г. Новосибирска молодого и среднего возраста» (Свидетельство о регистрации базы данных RU 2015621409, 15.09.2015); «Показатели кардио-метаболических факторов риска у лиц молодого возраста г. Новосибирска (ПКФР)» (Свидетельство о регистрации базы данных: 2020622235, 11.11.2020). Также был написан ряд методических пособий по КН, утвержденных департаментом социального развития и обеспечения прав граждан на социальную защиту Новосибирской области.

Оценка новизны и ценности полученных автором результатов

Автором исследования впервые были изучены ассоциации ФР ССЗ в молодом и подростковом возрасте с КН на репрезентативных популяционных выборках, собранных в соответствии со строгими международными эпидемиологическими критериями. Ранее в Сибирской популяции была показана высокая распространённость ФР ССЗ, а в работе А.В. Суханова были выявлены статистически значимые ассоциации КФ как с конвенционными, так и неконвенционными ФР ССЗ. Статистически значимыми оказались связи между повышенным уровнем АД (преимущественно ДАД), увеличением ЧСС и ухудшением КФ уже в подростковом возрасте. При этом в группе лиц 25-44 лет связь КФ с АД носила более выраженный характер. Ассоциации КФ с показателями липидного профиля, в зависимости от возрастной группы, носили разнонаправленный характер. Так, у подростков, параметры теста с запоминанием 10-ти слов по А.Р. Лурия и теста исключения понятий положительно коррелировали как с уровнем ОХС сыворотки крови, так и с уровнем ТГ. В то же время, в возрасте 25-44 л, увеличение содержания ОХС, ЛПНП и ТГ ухудшало параметры когнитивных тестов. В диссертационной работе также было выявлено отрицательное влияние стажа курения на состояние КФ (преимущественно на непосредственное и отсроченное воспроизведение слов в тесте с запоминанием 10-ти слов) уже в подростковом возрасте. Неконвенционные ФР ССЗ (стресс на рабочем месте) также показали отрицательное влияние на когнитивное функционирование в молодом возрасте. В работе А.В. Суханова впервые было показано статистически значимое изме-

нение уровней конвенционных ФР ССЗ в динамике за 5 лет в когорте подростков г. Новосибирска. Особенно значимыми оказались динамические изменения гемодинамических и антропометрических параметров. Кроме того, уже в молодом возрасте было показано влияние отдельных генетических полиморфизмов (генов APOE и COMT) на состояние КФ. Важное значение имеют и полученные в ходе выполнения работы популяционные возрастные нормы для ряда когнитивных тестов в подростковом и молодом возрасте. Научная новизна доказана тщательным анализом литературных источников и научно-исследовательских работ, публикаций по теме диссертационного исследования. Обоснованы новые решения поставленных задач, исследованы новые явления, определены перспективы дальнейших исследований.

Язык и стиль изложения научного материала удовлетворительный, личное участие автора в получении научных результатов неоспоримо. Использование современных методов исследования, достаточных их объем, проведенный статистический анализ полученных данных также позволяют убедиться в достоверности полученных результатов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты работы имеют существенную научно-практическую значимость и могут быть использованы при разработке подходов к целенаправленной профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой патологии в молодом возрасте, с учетом выявленных КН. Правильное распознавание возникших в юношеском и молодом возрасте КН, ассоциированных с классическими ФР ССЗ важно для подбора адекватных лечебных, психолого-коррекционных и реабилитационных подходов.

Научные положения и практические рекомендации внедрены в клиническую практику Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Государственного автономного стационарного учреждения социального обслуживания Новосибирской области «Обской психоневрологический интернат», а также используются в учебном процессе на базе Новосибирского государ-

ственного медицинского университета (кафедры клинической неврологии и нейрогериатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей и кафедры неврологии лечебного факультета). Был зарегистрирован патент «Интегральный показатель уровня мышления» (Патент № 26142222, 2017, РФ) и базы данных о состоянии КФ у лиц 14–17 и 25–44 лет.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 333 страницах печатного текста (основной текст 261 страниц). Она состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, содержащего 323 публикации (124 работ отечественных и 199 зарубежных авторов) и 5 приложений. Диссертация иллюстрирована 102 таблицами, 36 рисунками. Главы включают обзор литературы, характеристику материалов и методов исследования, результаты собственных наблюдений.

Глава 1: обзор литературы, где детально, со ссылкой на литературные данные, описаны современные представления о роли конвенционных (традиционных) и неконвенционных ФР в развитии ССЗ. Также приведены данные о диагностике нарушений КФ, используемых в современной практике, связи КН с ФР ССЗ, определенных при клинических и эпидемиологических исследованиях в старших возрастных группах. Описаны генетические механизмы развития КН, ограничения проведенных исследований.

Глава 2 - материал и методы исследования, характеристика исследуемых лиц. По дизайну работа А.В. Суханова соответствует кроссекционным эпидемиологическим исследованиям. В работе использованы материалы одномоментного популяционного обследования подростков (скрининги 2009-2010 и 2019 гг.) и лиц в возрасте 25-44 лет (скрининг 2013-2016 гг.), выполненные на базе НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. Для всех групп имеется подробное описание. В работе были использованы следующие методы исследования: эпидемиологический, антропометрический, биохимический, молекулярно-генетический и статистический. Детально описана статистическая обработка и анализ результатов, выполненных с помощью статистического пакета «R» с набором библиотек.

Глава 3 - исследованы основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и состояние когнитивных функций у лиц 14–17 лет. Установлено, что САД менее 10-го дециля, ЧСС, уровни триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности сыворотки ассоциированы с позитивным влиянием на паттерны памяти и внимания.

Глава 4 - исследовано влияние основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на состояние когнитивных функций у лиц 25–44 лет.

Наличие артериальной гипертензии и метаболического синдрома оказывало негативное влияние на паттерны памяти и внимания; высокие уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности сыворотки крови – на паттерны внимания и мышления; повышенный уровень пульсового артериального давления (свыше 50 мм рт. ст.) и курение – на паттерн памяти. Протективными факторами снижения когнитивных функций у лиц 25–44 лет служили наличие высшего образования и женский пол.

Глава 5 – проведена оценка динамики уровня конвенционных кардиоваскулярных факторов риска за пятилетний период у лиц 14–17 лет (на момент включения). Данный раздел вызвал у меня наибольший интерес. Установлено, что в популяционной выборке жителей 14–17 лет г Новосибирска пятилетняя статистически значимая ($p < 0,05$) динамика прироста ФР риска сердечно-сосудистых заболеваний составила: САД 14,3 мм рт. ст., ДАД 9,0 мм рт. ст., для индекса Кетле II – 1,1 ед., холестерин сыворотки крови – 11,5 мг/дл, для холестерина липопротеидов высокой плотности сыворотки крови – 12,8 мг/дл, в 6 раз выросло число лиц с НТГ за счет лиц женского пола. Данная информация имеет очень важное значение для иллюстрации эпидемиологической ситуации и оценки риска ССЗ у молодых лиц, разработки профилактических программ.

Глава 6 - исследовано влияние полиморфизмов генов *APOE* и *COMT* на состояние когнитивных функций у лиц 14–17 и 25–44 лет. Обнаружено отрицательное влияние аллеля E4 гена *APOE* на паттерны внимания и мышления, независимо от возраста и пола, Подобная зависимость обнаружена и при наличии аллеля A (Met) гена *COMT* ($p < 0,05$).

Глава 7 – обсуждение полученных результатов. Проведено сопоставление данных с исследованиями последних лет, указано, что впервые в РФ на популяционных выборках жителей 14–17, 25–44 лет были установлены средние популяционные значения когнитивных функций на основе стандартизованных нейропсихологических тестов. Показатели изученных тестов ниже приведенных значений указывают на снижение когнитивного функционирования у лиц 14–17, 25–44 лет. Аналогичные параметры указаны для традиционных факторов риска.

В заключении обобщены результаты исследования, представленные 9 выводами и тремя практическими рекомендациями. Выводы и практические рекомендации являются кратким итогом выполненной работы, подтверждают глубину знаний соискателя, его кругозор в рассматриваемой области исследования. Следует указать при этом, что объем выводов легко можно уменьшить без ущерба для их сути, а практические рекомендации, безусловно, верны, но в данном варианте носят очень общий характер и больше указывают на перспективы дальнейших исследований. Автореферат полностью соответствует содержанию работы, последовательно отражает структуру исследования и дает четкое представление об основных положениях диссертации, оформлен в соответствии с требованиями.

Диссертация А.В. Суханова полностью соответствует паспорту специальности 3.01.20 – кардиология (медицинские науки) по направлениям: П.11. Генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний.

П.12. Возрастные, половые, этнические особенности патологии сердечно-сосудистой системы.

П.15. Исследование распространенности заболеваний кардиологического профиля. Профилактическая кардиология.

Соответствует также паспорту специальности 3.01.24 – неврология по направлению:

3. Сосудистые заболевания нервной системы. Эпидемиология (распространенность и заболеваемость). Этиология, патофизиология, патогенез, клини-

ческая картина, феноменология острой и хронической цереброваскулярной патологии.

Принципиальные замечания отсутствуют, но при ознакомлении с диссертацией возникли вопросы:

1. Вы проводили популяционный скрининг в 2013-16 и 2009-10 гг, можно ли эти результаты считать значимыми сейчас, в 2023 г, не устарели ли они?
2. В исследование не включались лица 18-24 лет. С чем это связано?
3. По Вашим данным получилось, что повышение ХС ЛПНП у подростков (возраст 14-17 л) служило протективным фактором КН? Уточните, пожалуйста, с чем это может быть связано?

Вопросы носят дискуссионный характер, не влияют на положительную оценку работы.

Заключение

Диссертация «Возраст-зависимые ассоциации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с состоянием когнитивных функций в молодом возрасте» соискателя Суханова Андрея Владимировича, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение актуальной научной проблемы по разработке подходов к прогнозированию и ранней диагностике нарушений когнитивных функций в молодом возрасте (14-17, 29-44 лет) на основе выявления и анализа ассоциаций факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, что имеет важное социальное и экономическое значение для развития страны.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов диссертация Суханова А.В. «Возраст-зависимые ассоциации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с состоянием когнитивных функций в молодом возрасте», соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N

1168, от 20.03.2021 N 426, от 11.09.2021 N 1539, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 N 751), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор – Суханов Андрей Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.20. – Кардиология и 3.1.24. Неврология.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 №662, ред. От 08.06.2017), необходимых для работы диссертационного совета Д 21.2.001.01.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением амбулаторной кардиологии
Научно-исследовательского института кардиологии
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук»
(Томский НИМЦ)

Репин Алексей Николаевич

09.03.2023

Подпись доктора медицинских наук, профессора Репина А.Н. заверяю

Ученый секретарь
Томского НИМЦ

кандидат биологических наук

Хитринская Ирина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
634012, г.Томск, ул. Киевская, д. 111а; тел./факс (3822) 55-50-57 / 55-83-67; e-mail: cardio@cardio-tomsk.ru; web-сайт: www.cardio-tomsk.ru.