

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора **Петровой Марины Михайловны** на диссертационную работу Титаренко Анастасии Викторовны «Связь основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний с когнитивными функциями при старении: 9-летнее популяционное исследование», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность избранной темы

С ростом общей продолжительности жизни людей проблема хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), являющихся главной причиной заболеваемости и смертности, сохраняет свою актуальность. По данным доклада Всемирной организации здравоохранения 2019 г. в структуре смертности помимо основных ХНИЗ возрастает роль деменции. Кроме того, общеизвестно, что выраженные нарушения когнитивных функций (КФ), препятствуют нормальному функционированию человека в пожилом возрасте и имеют большую социальную и медицинскую значимость. Наиболее эффективным методом борьбы с ХНИЗ в современном мире считают программы по профилактике, в основе которых лежит концепция факторов риска. Результаты исследований свидетельствуют о связи общих факторов риска ХНИЗ с риском снижения КФ. Однако, современные представления о детерминантах снижения КФ при старении основаны преимущественно на европейских, североамериканских и азиатских популяциях и мало изучены в России.

В связи с вышесказанным диссертация Титаренко А.В. посвященная изучению ассоциаций ряда основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний с показателями когнитивных функций в популяции при старении по данным 9-летнего наблюдательного исследования, является, безусловно, актуальной.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (номер государственной регистрации ГЗ № 122031700094-5).

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

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации базируется на достаточном количестве обследованных лиц, применении современных методов исследования и адекватной статистической обработке данных.

Исследована большая выборка (3153 мужчин и женщин исходного возраста 47-74 лет), отобранная из популяционной когорты, сформированной случайным образом по протоколу международного проекта НАРИЕЕ. Серийные измерения КФ и факторов риска ХНИЗ проведены двукратно в 2006-2008 и 2015-2018 гг. Дизайн работы хорошо продуман и спланирован, проведено 2 этапа: кросс-секционная оценка связи факторов риска ХНИЗ с показателями КФ у лиц 55-84 лет и проспективное наблюдение со средним периодом наблюдения $9,2 \pm 0,7$ года (от возраста 47-74 до 55-84 лет) для оценки связи базовых уровней факторов риска ХНИЗ с динамическими изменениями КФ, изменений за 9 лет факторов риска ХНИЗ с динамикой КФ, а также связи базовых уровней факторов риска ХНИЗ с наиболее низкими оценками КФ через 9 лет.

В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации: стандартизованные методы клинико-эпидемиологического исследования ХНИЗ и их факторов риска, нейропсихологического тестирования и лабораторные исследования в соответствии с международным протоколом.

Статистический анализ выполнен на основе программ SPSS, использованы стандартные методы дескриптивного анализа, а также мультивариантный линейный и логистический регрессионный анализ.

Идея исследования хорошо обоснована и базируется на анализе научных данных о влиянии факторов риска ХНИЗ на познавательные функции головного мозга. Диссертант четко формулирует цели и задачи научно-исследовательской работы. Методология работы и обработка материала адекватны поставленным задачам. Полученные данные полностью отражены в результатах, выводах и рекомендациях. В обсуждении использовано сравнение авторских данных с полученными ранее и установлено соответствие большей части результатов автора, данным других исследований по рассматриваемой тематике. Выводы и рекомендации отвечают цели, задачам исследования, логично вытекают из полученных данных. Диссертационная работа является завершенным исследованием.

В этой связи, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати

В своей работе Титаренко А.В. демонстрирует хорошую подготовку, глубокое владение материалом, подтвержденные уровнем и объемом публикаций. Автором опубликовано 13 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ, 4 статьи индексируются в WoS и/или Scopus, которые в полной мере освещают основные положения диссертации. Преобладающее число статей опубликовано в журналах, соответствующих заявленной специальности.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые на популяционном уровне в России проанализированы ассоциации основных факторов риска ХНИЗ с показателями когнитивной сферы у лиц старше 55 лет. При этом показаны обратная связь КФ с возрастом, метаболическими факторами (систолическое АД, отношение окружностей талии и бёдер, глюкоза плазмы крови) и курением у лиц обоего пола и прямая связь уровня общего холестерина и умеренной частоты потребления алкоголя с показателями КФ у женщин.

Впервые в отечественной популяционной выборке в проспективном исследовании определены детерминанты 9-летнего регресса КФ при старении: у мужчин - исходные высокие уровни систолического АД и глюкозы плазмы, низкое значение индекса массы тела, динамическое снижение за 9 лет уровня общего холестерина, продолжение курения и повышение разовой дозы алкоголя; у женщин - исходное курение, снижение индекса массы тела и средней разовой дозы алкоголя в динамике за 9 лет. При этом определены предикторы наиболее низких уровней КФ через 9 лет проспективного наблюдения, которые включают уровень глюкозы плазмы выше 6 ммоль/л, индекса массы тела ниже 24 кг/м², курение в прошлом у мужчин и статус непьющих у женщин.

Впервые в российской популяционной выборке определен вклад социально-экономических факторов в возрастную динамику показателей КФ в среднем и пожилом возрасте. А именно, прекращение экономической активности у мужчин и низкий уровень образования у лиц обоего пола связаны с более высоким темпом снижения вербальной памяти; статус одиноких у женщин ассоциирован с замедленным снижением семантической речевой активности.

Таким образом, полученные результаты исследования обеспечили новизну сформулированных выводов и практических рекомендаций.

Оценка содержания и оформления диссертации и автореферата

Диссертация Титаренко А.В. состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Диссертация проиллюстрирована 23 таблицами и 11 рисунками. Таблицы и рисунки понятны и легки для восприятия. Структура и оформление работы традиционны и соответствуют требованиям к написанию кандидатских диссертаций.

Введение содержит обоснование актуальности проблемы, корректную формулировку цели и задач, описание основных аспектов научной новизны, теоретической и практической значимости, степени достоверности, основных положений, выносимых на защиту.

В главе 1 представлены современные литературные данные по рассматриваемой проблеме. Литературный обзор написан с использованием большого количества отечественных и зарубежных источников (206 источников), хорошим литературным языком и читается легко. Разделы обзора полностью охватывают изучаемую проблему. Имеются ссылки на современные и наиболее значимые исследования, важнейшие международные рекомендации по изучаемой проблеме.

Глава 2 содержит описание используемых в работе материалов и методов. Имеется подробная схема дизайна исследования. Методы исследования и статистической обработки данных представлены детально, дают полную информацию о ходе исследования.

Глава 3 состоит из трёх подразделов и посвящена описанию результатов исследования. Автором дана детальная характеристика изучаемой популяционной выборки. Последовательно излагаются данные оценки ассоциаций основных факторов риска ХНИЗ с показателями КФ в

популяционной выборке 55-84 лет в одномоментном подходе и при проспективном наблюдении выборки от возраста 47-74 до 55-84 лет. Приводится анализ связи исходных факторов риска ХНИЗ, а также их изменений за 9 лет с динамикой КФ. Демонстрируется оценка ассоциаций базовых уровней факторов риска ХНИЗ с наиболее низкими проспективными показателями КФ через 9 лет наблюдения. Проводится анализ ассоциаций социально-экономических факторов с показателями КФ. Проведенный анализ полученных данных убедителен и демонстративен.

Глава обсуждения результатов выполнена в обычном для диссертационных работ стиле, представляет теоретический и практический интерес. Следует подчеркнуть глубину анализа полученных данных, их тщательное сопоставление с данными литературы, корректность в интерпретации результатов.

Заключение содержит основные итоги проведенного исследования. Выводы и рекомендации логичны и хорошо аргументированы. Автором представлено 5 выводов, которые отражают полное решение задач, стоящих перед исследователем. Практические рекомендации конкретны. Работа структурно достаточно строго выдержана, написана хорошим языком, легко и с интересом читается. Рисунки и табличный материал удачно дополняют текст диссертации. Автореферат диссертации отражает основное содержание работы.

По содержанию и оформлению диссертации нет замечаний принципиального характера.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные расширяют современные представления об ассоциациях основных факторов риска ХНИЗ с показателями КФ при старении. Определен профиль метаболических, поведенческих и социально-экономических факторов, ассоциированных с регрессом показателей КФ в

популяции. Выявленные ассоциации факторов риска ХНИЗ (уровень АД, глюкоза плазмы крови, ОХС, ИМТ, отношение окружностей талии и бедер, курение, потребление алкоголя), уровня образования, статуса экономической активности с показателями разных доменов КФ имеют значение для фундаментальной проблемы изучения патогенетических механизмов воздействия факторов риска ХНИЗ на функционирование головного мозга при старении.

В практическом отношении, полученные данные о детерминантах снижения КФ имеют значение для оптимизации стратегии мер по профилактике когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста. Идентифицированные маркеры низких показателей КФ могут быть применены для раннего выявления когнитивного снижения. Полученные данные могут быть использованы при массовых профилактических обследованиях, в практике ЛПУ общетерапевтического, кардиологического, неврологического и геронтологического профиля.

Уровень внедрения результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику Клиники НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, а также используются в учебном процессе НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН и ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России по программам последипломной подготовки.

Представлены практические рекомендации для более высокого уровня организации деятельности подразделений, в которых проводятся диагностические и лечебные мероприятия у лиц с у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями.

Результаты научно-исследовательской работы были доложены на международных и российских конференциях, а в частности на Конференции с международным участием «Фундаментальные исследования в эндокринологии: современная стратегия развития и технологии

персонализированной медицины» (BRE 2020), (г. Новосибирск, 2020); Международном симпозиуме «Междисциплинарный подход к развитию в поздней зрелости», (г. Екатеринбург, 2020); Конгрессе Европейской академии неврологии «6th Congress of the European Academy of Neurology», (виртуальный конгресс, 2020); Конгрессе Европейского общества кардиологов «ESC Congress 2021 - The Digital Experience», (виртуальный конгресс, 2021).

Личное участие автора

Личный вклад автора в проведение диссертационного исследования достаточен. Титаренко А.В. лично проводила нейропсихологическое тестирование участников обследования, выполнила обзор литературы по теме диссертации, анализ и научную интерпретацию полученных результатов. Автор принимала участие в разработке дизайна исследования и совместно с математиком проводила статистическую обработку материалов исследования. В соавторстве написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, индексируемых в WoS и Scopus, в сборниках тезисов, отражающие результаты диссертации.

Диссертационное исследование соответствует паспорту искомой специальности.

Хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Чем, с Вашей точки зрения, был связан низкий уровень массы тела, оказавшийся независимой детерминантой 9-летнего регресса показателей когнитивной функции, наличием ХНИЗ у пациентов или конституцией?
2. В качестве практических рекомендаций Вы считаете необходимым проводить не только динамическую оценку факторов риска ХНИЗ, но и направленное вмешательство по их контролю для профилактики когнитивного снижения. Что в такой ситуации Вы будете рекомендовать женщинам, не употребляющим алкоголь?

3. В 1 выводе уровень общего холестерина и умеренная частота потребления алкоголя прямо независимо связаны с показателями КФ у женщин. О каком уровне холестерина идет речь? Разве здесь не нужна конкретизация цифр?
4. О какой разовой дозе алкоголя идет речь? Почему, с Вашей точки зрения, не было связи между когнитивными функциями и семантической речевой активностью у мужчин, в отличие от женщин?
5. Работы последних лет указывают на положительное влияние физической активности на когнитивные функции лиц пожилого и старческого возраста, включая профилактику старческой астении. Недостаточная физическая активность является ведущим ФР ХНИЗ и оказывает негативное влияние на психическое здоровье и КЖ. Почему в Вашем исследовании этот ФР не изучался?

Имеются следующие замечания:

На мой взгляд, спорным положением является утверждение о разовой дозе алкоголя у женщин, влияющей на регресс показателей когнитивных функций, точно также, как и статус непьющих у женщин. Это утверждение требует специального исследования.

Высказанные замечания и вопросы не являются критическими, носят дискуссионный характер и не снижают научно-практическую ценность диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Титаренко Анастасии Викторовны на тему: «Связь основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний с когнитивными функциями при старении: 9-летнее популяционное исследование», выполненная под руководством д.м.н., профессора Малютиной Софьи Константиновны, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи

по изучению ассоциаций ряда основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний с показателями когнитивных функций в популяции при старении по данным 9-летнего наблюдательного исследования, имеющей значение для развития науки о внутренних болезнях. По своей актуальности, научной новизне, степени достоверности и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученых степеней кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Заведующий кафедрой
поликлинической терапии и семейной
медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО
КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-
Ясенецкого Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Петрова Марина Михайловна

Подпись д.м.н., профессора
Петровой М.М. заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО
КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-
Ясенецкого Минздрава России,
Профессор, д.м.н.



Медведева Надежда Николаевна

« 21 » сентября 2022 г.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России)
Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1; <https://krasgmu.ru>
Телефон: +7 (391) 228-08-76; e-mail: stk99@yandex.ru