

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.028.02 (Д 208.054.04),  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО  
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 25.12.2023 № 41

О присуждении Толкуновой Кристине Михайловне, гражданину  
Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Трансгенерационные кардиометаболические эффекты голодания, перенесенного в перинатальный период и период раннего детства» по специальности 3.1.20. Кардиология принята к защите 23.10.2023 г., протокол № 38 диссертационным советом 21.1.028.02 (Д 208.054.04), созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2, приказ Минобрнауки России №1617/нк от 15.12.2015 (ред. в соответствии с приказом Минобрнауки России о внесении изменений от 26.01.2023 № 54/нк).

Соискатель Толкунова Кристина Михайловна 13 мая 1994 года рождения.

В 2018 году соискатель окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2023 году соискатель окончила аспирантуру при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, освоив программу подготовки научно-педагогических кадров по специальности 3.1.20. Кардиология.

Работает врачом-кардиологом отдела сердечно-сосудистой патологии клиники № 2 в Федеральном государственном бюджетном учреждении "Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова" Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий

Диссертация выполнена в научно-исследовательской лаборатории популяционной генетики научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонифицированной профилактики Научного Центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель — доктор медицинских наук Ротарь Оксана Петровна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательская лаборатория эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, главный научный сотрудник; научно-исследовательская лаборатория популяционной генетики научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", заведующая.

#### **Официальные оппоненты:**

**Барсуков Антон Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, акционерное общество «КардиоКлиника», администрация, заместитель главного врача по лечебно-диагностической работе;

**Котовская Юлия Викторовна** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение

высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российский геронтологический научно-клинический центр, администрация, заместитель директора по научной работе.

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург) в своем положительном отзыве, подписанном Василенко Владимиром Станиславовичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии, указала, что диссертационная работа Толкуновой К.М. является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена задача исследования клинического значения трансгенерационного наследования кардиометаболических и сосудистых фенотипов на примере когорты потомков жителей блокадного Ленинграда.

Принципиальных замечаний отзывы не содержат.

В отзыве ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации содержится 12 вопросов (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

В отзыве официального оппонента д.м.н., профессора Барсукова А.В. содержится 3 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

В отзыве официального оппонента д.м.н., профессора Котовской Ю.В. имеется 2 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

Соискатель имеет 32 (160/83) опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 13 (89/73) работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 9 (84/71) работ. В этих публикациях в полной мере отражены основные и наиболее значимые результаты диссертационного исследования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, авторском вкладе в эти работы и выходных данных публикаций.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Толкунова, К.М. Трансгенерационное наследование: современные подходы к поиску причин заболеваний / К.М. Толкунова, Е.В. Могучая, О.П. Ротарь // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27, № 2. – С. 122-132
2. Tolkunova, K. Transgenerational and intergenerational effects of early childhood famine exposure in the cohort of offspring of Leningrad Siege survivors / K. Tolkunova, D. Usoltsev, E. Moguchaia [et al.] // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 3(1) – P. 11188
3. Толкунова, К.М. Благоприятный паттерн артериальной жесткости и сосудистого старения в уникальной когорте потомков людей, перенесших голодание на ранних этапах жизни / К.М. Толкунова, Д.А. Усольцев, Е.В. Могучая [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 7. – С. 5474
4. Ротарь, О.П. Концепция сосудистого возраста: какой инструмент для оценки выбрать в клинической практике? / О.П. Ротарь, А.С. Алиева, К.М. Толкунова [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 2. – С. 45-53
5. Ротарь, О.П. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов / О.П. Ротарь, К.М. Толкунова // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 133-145
6. Толкунова, К.М. Концепция «супернормального» сосудистого старения - распространенность и детерминанты на популяционном уровне (в рамках

- ЭССЕ-РФ) / К.М. Толкунова, О.П. Ротарь, А.М. Ерина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 170-183
7. Ротарь, О.П. Фенотипы сосудистого старения в российской популяции — биологические и социально-поведенческие детерминанты / О.П. Ротарь, М.А. Бояринова, К.М. Толкунова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 2970
  8. Rotar, O. A Case Study of Supernormal Vascular Aging in Leningrad Siege Survivors / O. Rotar, M. Boyarinova, K. Tolkunova [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9. – P. 843439
  9. Tolkunova, K. Transgenerational effects of famine: initiation of the offsprings' study of Leningrad Siege survivors / K. Tolkunova, L. Korostovtseva, O. Rotar // Hypertension News. – 2021. – Vol. 68. P. 42-43
  10. Tolkunova, K. M. Effects of parental generation prenatal famine exposure are observed in the descendants of besieged Leningrad residents / K. M. Tolkunova, E. V. Moguchaya, M. A. Boyarinova [et al.] // Journal of Hypertension – 2022. – Vol. 40. – P. e125 - e126
  11. Толкунова К.М. Трансгенерационные эффекты голодания, перенесенного в раннем детском возрасте, на примере когорты потомков жителей блокадного Ленинграда / Толкунова К.М., Ротарь О.П., Конради А.О. [и др.] // Материалы конгресса «Российский национальный конгресс кардиологов» – Казань, 2022. – С. 753
  12. Tolkunova, K. M. Transgenerational impact of early childhood famine exposure in the cohort of Leningrad siege survivors' offsprings / K. M. Tolkunova, E. V. Moguchaya, M. A. Boyarinova [et al.] // Journal of Hypertension – 2023. – Vol. 41. – P. e139
  13. Толкунова К.М. Фенотипы сосудистого старения в когорте потомков жителей блокадного Ленинграда / Толкунова К.М., Ротарь О.П., Конради А.О. [и др.] // Материалы конгресса «Российский национальный конгресс кардиологов» – Москва, 2023. – С. 848

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы:**

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Либиса Романа Ароновича** (г. Оренбург);

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры семейной медицины факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Авдеевой Марины Владимировны** (г. Санкт-Петербург)

В отзывах указано, что диссертационная работа Толкуновой Кристины Михайловны является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком технологическом уровне, в которой поставлены актуальная задача по изучению клинического значения трансгенерационного наследования кардиометаболических и сосудистых фенотипов на примере когорты потомков жителей блокадного Ленинграда и продемонстрировано решение.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высоким уровнем компетентности и большим опытом в области кардиологии, активным их вовлечением в организацию плановой помощи, а также наличием научных публикаций по темам, затрагиваемым в диссертационной работе.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработана** новая научная идея, обогащающая концепцию трансгенерационного наследования, расширяющая представление о

воздействии длительного голодания в раннем периоде жизни на кардиометаболическое и сосудистое здоровье в последующих поколениях на примере двух поколений потомков жителей блокадного Ленинграда;

**предложена** оригинальная научная гипотеза о наличии эпигенетических механизмов, инициирующихся в ответ на длительное голодание в раннем периоде жизни, способствующих благоприятному воздействию на сосудистую систему и негативному влиянию на функцию почек, потенциально наследуемых поколениями потомков;

**доказана** перспективность мониторинга скорости клубочковой фильтрации, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и скорости пульсовой волны (для оценки сосудистых фенотипов) в динамике у лиц, чьи предки пережили период длительного голодания на раннем этапе жизни, с целью раннего выявления почечной дисфункции и определения потенциальных предикторов замедленного старения сосудов.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказана** гипотеза о неблагоприятном воздействии длительного голодания на функцию почек у двух поколений потомков, чьи предки пережили голод на раннем этапе развития, расширяющая показания для углубленной оценки почечной функции в уязвимой когорте людей, начиная с раннего возраста;

**применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс современных методов оценки артериальной жесткости. Этот подход позволяет сформулировать обоснованные выводы о различных механизмах старения артерий на основе полученных результатов. Учитывая, что использованные автором методы характеризуют артериальную жесткость в различных участках сосудистого русла, можно полагать, что полученные результаты отражают механизмы старения различных сегментов сосудистой системы;

**изложены** аргументы, обосновывающие включение потомков людей, переживших длительное голодание на раннем этапе развития в категорию пациентов с высоким риском развития клинически выраженной почечной

дисфункции и сердечно-сосудистых осложнений, в связи с установленным субклиническим снижением почечной функции у обследованных молодого и среднего возраста на протяжении нескольких поколений;

**изложены** аргументы возможного благоприятного влияния более высокого уровня липопротеинов высокой плотности и меньшего потребления соли на состояние сосудистой стенки у потомков, чьи предки пережили длительный голод на раннем этапе развития, несмотря на то, что в группе потомков регистрировалось значимо меньшее потребление рыбы и большее потребление красного мяса;

**раскрыты** многоплановые последствия длительного голодания на раннем этапе жизни, которые проявляются на протяжении нескольких последующих поколений, что может быть обусловлено благоприятными эпигенетическими изменениями для сосудистого русла и неблагоприятными изменениями, ассоциированными с дисфункцией почек;

**изучены** ассоциации между показателями, характеризующими функцию почек и уровнем артериального давления, гипергликемией, пищевыми привычками у двух поколений потомков жителей блокадного Ленинграда, испытавших длительное голодание на ранних этапах развития, не выявившие связи между изученными показателями;

**изучены** ассоциации между показателями, характеризующими артериальную жесткость, оцененную методом апplanationной тонометрии и объемной сфигмографией, и показателями, продемонстрировавшими значимые различия между группами (липопротеины высокой плотности, лептин, показатели работы почек, поведенческие факторы) – были выявлены значимые связи только между скоростью клубочковой фильтрации и сердечно-лодыжечным сосудистым индексом у детей, предки которых пережили длительный голод на раннем этапе развития;

**проведена модернизация** процесса динамической оценки сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и сосудистых фенотипов у людей, чьи предки пережили длительное голодание на раннем этапе жизни, выявлены



предикторы замедленного сосудистого старения, что будет способствовать раннему выявлению и контролю потенциальных рисков для сердечно-сосудистой системы;

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

разработаны и внедрены алгоритмы оценки артериальной жесткости методом объемной сфигмографии и аппланационной тонометрии для определения фенотипов сосудистого старения рекомендовано использовать референсные значения скорости распространения пульсовой волны, зависящие от возраста и уровня артериального давления;

создана система практических рекомендаций, обосновывающих необходимость оценки фильтрационной способности почек, начиная с раннего возраста, на протяжении нескольких поколений потомков, предки которых испытали длительное воздействие голода на ранних этапах развития;

представлены рекомендации, обосновывающие необходимость детальной оценки кардиометаболических факторов риска у потомков людей, испытавших длительное воздействие голодания на ранних этапах развития;

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

результаты клинического и инструментального обследования получены на достаточном по объему материале исследования – обследовано 76 потомков первого и второго поколения 58 жителей блокадного Ленинграда без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний. Контрольные когорты обследованных, включали 127 человек для 54 респондентов первого поколения и 48 человек для 22 респондентов второго поколения потомков). Артериальная жесткость оценивалась с использованием двух методов: методом аппланационной тонометрии (SphygmoCor, AtCor, Австралия) с использованием непрямого каротидно-феморального расстояния и объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония). Используются современные методики сбора и обработки исходной информации. Достоверность полученных результатов обеспечена соответствующими методами статистического анализа;

**теория** построена на проверяемых данных, полученных в ходе компьютерного математического анализа и на анализе клинических данных, представленные результаты согласуются с опубликованными данными других авторов по теме диссертационного исследования;

**идея базируется** на обобщении передового опыта различных авторов, которые провели детальное исследование долгосрочных последствий голодания, пережитого предками на ранних стадиях развития, и его воздействия на несколько поколений их потомков;

**использованы** сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике. Анализ охватывает выводы других исследователей, занимающихся схожими когортами людей, и включает в себя статистически подтвержденные факты, которые были подвергнуты тщательному и глубокому анализу;

**установлено** качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

**использованы** современные методики сбора и обработки исходной информации.

**Личный вклад** соискателя состоит в активном участии во всех этапах работы: сформулированы цель и задачи исследования, разработан дизайн работы, определены её этапы, проведено обследование, включая исследование сосудистой жесткости, сформирована база данных, самостоятельно выполнен статистический анализ полученных данных, интерпретированы полученные результаты и сопоставлены с данными литературы, подготовлены публикации по теме диссертационной работы, материалы апробированы на российских и зарубежных конгрессах.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Толкунова Кристина Михайловна полностью ответила на все заданные ей в ходе заседания вопросы.

На заседании 25.12.2023 года диссертационный совет 21.1.028.02 (Д 208.054.04) принял решение присудить Толкуновой Кристине Михайловне

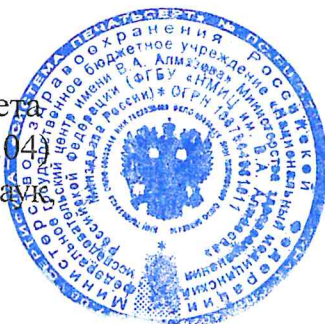
ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология за решение научной задачи - определение клинического значения трансгенерационного наследования кардиометаболических и сосудистых фенотипов на примере когорты потомков длительно голодавших жителей блокадного Ленинграда.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 13 докторов наук по специальности 3.1.20. Кардиология, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против - 0, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя  
диссертационного совета  
21.1.028.02 (Д 208.054.04)  
доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН

А.О. Конради

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
21.1.028.02 (Д 208.054.04)  
доктор медицинских наук,  
профессор



А.О. Недошивин

25.12.2023