

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Барсукова Антона Владимировича на диссертационную работу Толкуновой Кристины Михайловны на тему: «Трансгенерационные кардиометаболические эффекты голодания, перенесенного в перинатальный период и период раннего детства», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы

Сердечно-сосудистое здоровье находится в фокусе пристального внимания мировой общественности. Скрининг кардиометаболического статуса и состояния крупных сосудов на популяционном уровне позволяет оптимизировать меры первичной сердечно-сосудистой профилактики, тем самым снизив заболеваемость и смертность. Оценка статуса наследственности играет важную роль в предопределении рисков висцеральной патологии. На протяжении десятилетий сохраняется научный интерес к оценке состояния сердечно-сосудистого здоровья у лиц, подвергавшихся воздействию катастроф, стихийных бедствий, войн. Блокада Ленинграда была наиболее тяжелой, массовой и долговременной экстремальной ситуацией, которую когда-либо переживали люди. Особая тяжесть 900-дневной осады города определялась воздействием целого ряда патогенных факторов: психологического прессинга военной угрозы, почти полного голода и лютого холода первой блокадной зимы. Блокада явила собой чудовищный эксперимент, который поставил человеческий организм на грань выживания.

Современными работами преимущественно отечественных авторов показаны особенности состояния сердечно-сосудистой системы и метаболического статуса у лиц, переживших блокаду Ленинграда в период внутриутробного развития и раннего детства. Вместе с тем, трансгенерационные изменения органов-мишеней у потомков жителей блокадного Ленинграда изучены значительно меньше. В этой связи особый интерес приобретает оценка состояния висцеральных органов, т.н. сосудистого возраста у потомков детей блокады нашего города. Благодаря внедрению в клиническую практику методик неинвазивной оценки центральной и периферической гемодинамики, стало очевидным, что некоторые субъекты демонстрируют весьма продолжительное сохранение васкулярной системы в «идеальном» состоянии, что в определенной степени происходит из-за эпигенетических изменений, образующихся в результате воздействия внешних факторов в уязвимый период развития организма. Неблагоприятные факторы окружаю-

щей среды в раннем периоде жизни человека могут служить важными детерминантами здоровья и болезней во взрослой жизни, так и на протяжении нескольких поколений.

Изучение закономерностей изменений сердца, почек, свойств сосудистой стенки артерий у потомков лиц, перенесших блокаду Ленинграда может улучшить оценку сердечно-сосудистого риска и при необходимости своевременно начать более эффективные профилактические мероприятия. Результаты настоящей рецензируемой работы актуализируют малоизученную тему в отечественной популяции. Исходя из этого диссертационное исследование Толкуновой К.М. «Трансгенерационные кардиометаболические эффекты голодания, перенесенного в перинатальный период и период раннего детства» представляется весьма актуальным и своевременным.

Научная новизна

Научная новизна представленных в работе данных не вызывает сомнений. Отличительной особенностью диссертационного исследования Толкуновой К.М. является его комплексный подход к оценке кардиометаболических, поведенческих факторов риска и состояния сосудистой стенки, а также возможных механизмов формирования трансгенерационных эффектов, оцененных в двух поколениях потомков детей блокадного Ленинграда. Научная новизна рецензируемой работы заключается в освещении на примере российской популяции ассоциаций между голодом в сочетании с другими экстремальными факторами на раннем этапе развития и кардиометаболическими и сосудистыми фенотипами в нескольких поколениях потомков выживших жителей блокадного Ленинграда.

Автором впервые показано, что снижение фильтрационной способности почек как у взрослых детей, так и у взрослых внуков жителей блокадного Ленинграда имело прямую взаимосвязь с сердечно-лодыжечным сосудистым индексом, но не с каротидно-феморальной скоростью распространения пульсовой волны, которая считается «золотым» стандартом для оценки артериальной жесткости. Относительное снижение скорости клубочковой фильтрации у потомков блокадников не зависело от наличия у респондентов сахарного диабета, артериальной гипертензии и диетических особенностей, в отличие от популяционных исследований. Диссертантом впервые продемонстрировано, что функция почек подвержена неблагоприятным изменениям, прослеживающимся как в первом, так и во втором, более молодом, поколении потомков, предки которых пережили голод на раннем этапе развития, и только первое поколение характеризовалось лучшим состоянием сосудистой стенки с паттерном супернормального старения, оцененным методом объемной сфигмографии.

Практическая значимость

Согласно результатам данного исследования, раннее и регулярное мониторингирование функции почек в когорте людей, чьи предки пережили голод на раннем этапе развития, позволит своевременно выявлять и устранять почечную дисфункцию, что в конечном итоге приведет к снижению распространенности кардиометаболических изменений. Кроме того, изучение артериальной жесткости с помощью методов апplanationной тонометрии и объемной сфигмографии у лиц молодого и среднего возраста уязвимой группы поможет установить факторы, связанные с ускорением или замедлением прогрессирования сосудистого старения.

Степень научной обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа выполнена на высоком методологическом уровне. О валидности полученных данных и корректности сформулированных научных положений и выводов свидетельствуют достаточный объем проведенных исследований (309 жителей блокадного Ленинграда и 87 потомков (включая 57 детей и 30 внуков), использование информативных диагностических методик (включая скрининг адипоцитокинов, липидного метаболизма и функции почек, апplanationную тонометрию и объемную сфигмографию, анкетирование и оценку трансгенерационных эффектов), а также применение современных методов статистики, позволивших сформулировать и обосновать не только выводы, но и рекомендации по внедрению в клиническую практику полученных в ходе диссертационного исследования результатов.

Научная инновативность и практическая значимость настоящего исследования подтверждены результатами его апробации на международных и Всероссийских конгрессах и конференциях. Результаты исследования документированы в девяти публикациях, опубликованных в ведущих научных журналах Европы и России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена в традиционном стиле на 151 странице машинописного текста, иллюстрирована 33 таблицами и 6 рисунками. Объем и содержание соответствуют предъявляемым к кандидатским диссертациям требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 222 источника, из них 18 - отечественных и 204 - иностранных.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи исследования, а также подчеркивает его научную но-

визну и практическую значимость. В этом разделе также представлены основные положения, которые будут защищены в дальнейшем.

Обзор литературы включает в себя анализ отдаленных кардиометаболических последствий голода, перенесенного на ранних этапах развития. Автор также подробно описывает трансгенерационное наследование как кардиометаболических нарушений, так и сосудистых фенотипов. Этот раздел демонстрирует глубокое освоение автором имеющейся литературы по данной теме.

Материалы и методы исследования описаны подробно и доступно. Используемые статистические методы соответствуют поставленным задачам. Этот раздел убеждает в надежности и достоверности материалов, представленных автором.

Третья глава содержит результаты собственных исследований, которые представлены подробно и наглядно. Результаты исследования изложены четко, последовательно и подкреплены таблицами и рисунками. В этой главе автор даёт характеристику кардиометаболических и сосудистых фенотипов у жителей блокадного Ленинграда, а также у двух поколений их потомков, приводит сравнительный анализ изученных показателей у потомков блокадников и лиц контрольной группы, а также описывает трансгенерационные эффекты кардиометаболических изменений и сосудистого старения.

Четвёртая глава «Обсуждение результатов исследования» написана логично и обоснованно, вытекает из содержания диссертации и резюмирует основные ее положения, отражая суть настоящего научного исследования.

Семь выводов и три практических рекомендации представляются вполне корректными. Выводы логичны, обоснованы, соответствуют цели, задачам и положениям, выносимым на защиту.

Список литературы в полной мере охватывает научные публикации по теме диссертационного исследования. Вместе с тем, хотелось бы отметить, что количество ссылок на отечественные работы по тематике влияния блокады Ленинграда на организм человека могло бы быть несколько больше, чем представил автор.

В целом работа выглядит завершённой и создает благоприятное впечатление при её прочтении.

Автореферат адекватно отражает содержание диссертационной работы, оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Замечания к работе

В ходе анализа диссертационной работы, принципиальных замечаний не возникло. Текст диссертации написан научным грамотным русским языком, однако не лишён отдельных опечаток, стилистических погрешностей, нару-

шений орфографии. Имеются отдельные нарушения последовательности литературных источников в библиографическом списке. Указанные недостатки не влияют на содержательную оценку работы.

В порядке дискуссии хотелось бы задать диссертанту несколько вопросов.

Вопросы

1. Каким образом можно объяснить, что жители блокадного Ленинграда характеризовались меньшей частотой встречаемости сахарного диабета и почечной дисфункции по сравнению с их ровесниками, которые не подвергались воздействию голода в перинатальном периоде и в раннем детстве, а потомки блокадников, напротив имели большую частоту встречаемости сахарного диабета и более высокий уровень креатинина сыворотки в пределах референсного диапазона значений?

2. Следует ли полагать, что воздействие стресса и голода в период внутриутробного развития плода является наиболее прогностически опасным фактором в аспекте развития кардиометаболических нарушений во взрослом возрасте по сравнению с тем, если воздействие этих факторов приходится на младенческий возраст или период раннего детства?

3. Можно ли допустить, что выявленный у части первого поколения потомков-жителей блокадного Ленинграда феномен супернормального старения сосудов обусловлен трансгенерационными защитными эффектами, сформировавшимися у предков на фоне регресса механизмов атерогенеза в условиях алиментарной дистрофии?

Заданные вопросы имеют уточняющий характер и не умаляют общей положительной оценки работы.

Заключение

Диссертация Толкуновой Кристины Михайловны на тему «Трансгенерационные кардиометаболические эффекты голодания, перенесенного в перинатальный период и период раннего детства» (научный руководитель доктора медицинских наук Ротарь Оксана Петровна), представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является самостоятельно выполненным, законченным, научно-квалификационным исследованием, в котором сформулировано решение актуальной для кардиологии задачи по оценке клинического значения трансгенерационного наследования на протяжении нескольких поколений неблагоприятных сердечно-сосудистых и метаболических последствий влияния голода в сочетании с другими экстремальными факторами окружающей среды.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, работа соответствует п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.20. Кардиология.

«19» ноября 2023г.

Заместитель главного врача по
лечебно-диагностической работе
акционерного общества «КардиоКлиника»
д.м.н., профессор

А.В. Барсуков

Подпись доктора медицинских наук, профессора А.В. Барсукова заверяю:
Главный врач акционерного общества «КардиоКлиника»
д.м.н., доцент



Е.В. Борисова

Акционерное общество «КардиоКлиника»
Адрес: 196105, г. Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, д.25, лит.А
Тел: +7 812 331-03-03
E-mail: info@kardioklinika.ru