

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Котовской Юлии Викторовны 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 исследования**

На современном этапе сформировалась концепция важности ранних периодов развития человека (внутриутробного, младенческого, детского) для сердечно-сосудистого здоровья и скорости старения в течение жизни.

Начальные этапы формирования организма - критически важное время, когда воздействие факторов внешней среды может оказать влияние на процессы развития эмбриона и «запустить программу» долгосрочных кардиометаболических нарушений в зрелом возрасте, и, возможно, в последующих поколениях. Нарушения внутриутробного развития плода является одним из факторов, способствующих возникновению риска преждевременного старения артериального русла, что в свою очередь может привести к различным сердечно-сосудистым осложнениям в зрелом возрасте.

Когорта жителей Ленинграда, переживших продолжительный период голода в начале своей жизни, и их потомки представляются собой популяцию, изучение которой может предоставить уникальные научные данные о трансгенерационных эффектах в контексте долгосрочных последствий воздействия окружающей среды на здоровье человека. Проведение такого исследования представляет собой актуальную задачу, которая может пролить свет на важные аспекты воздействия внешних факторов на здоровье человека и его потомков, предоставить важные научные основы для разработки стратегий предотвращения и лечения

кардиометаболических заболеваний, а также для более глубокого понимания процессов старения сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, диссертационная работа Толкуновой Кристины Михайловны представляется актуальной как с научной, так и с практической точек зрения.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертационная работа К.М. Толкуновой выполнена на высоком методологическом уровне с соблюдением строгих методических принципов и применением современных методов исследования и статистического анализа. В работе четко сформулированы критерии, определяющие процесс формирования и анализа данных. Это обеспечивает высокую достоверность полученных результатов и обоснованность выводов и рекомендаций. Результаты диссертационного исследования были широко представлены на национальном и международном уровне, получили признание и внимание со стороны академического сообщества. О высоком методическом уровне и достоверности результатов свидетельствуют публикации 9 статей в ведущих рецензируемых журналах Европы и России.

### **Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы**

Основным выводом с высокой научной новизной данного исследования является впервые выявленная взаимосвязь между периодом голода, пережитым жителями блокадного Ленинграда в раннем детстве, и снижением фильтрационной способности почек у двух поколений их потомков. Эта связь оказалась независимой от уровня артериального давления, наличия сахарного диабета и диетических привычек. Установлено, что скорость клубочковой фильтрации прямо связана с артериальной

жесткостью, оцененной с использованием объемной сфигмографии, только у потомков жителей блокадного Ленинграда первого поколения.

Толкуновой К.М. впервые проведена оценка кардиометаболических фенотипов и фенотипов сосудистого старения с учетом периода перенесенного голода у самих жителей блокадного Ленинграда и их потомков. Установлено, что потомки, родившиеся у матерей, переживших голодание во время беременности в период блокады Ленинграда, имеют более высокое систолическое артериальное давление и более низкую распространенность абдоминального ожирения, чем потомки, чьи родители перенесли голод в младенчестве. Неблагоприятные изменения в функции почек, выявленные в обоих поколениях потомков жителей блокадного Ленинграда, несмотря на молодой возраст второго поколения, и благоприятный паттерн артериальной жесткости, наблюдаемый только у первого поколения по сравнению с контрольной группой, указывают на важность периода голода и критических периодов органогенеза.

Практическая значимость данного исследования заключается в обосновании выделения особой группы для тщательного контроля фильтрационной функции почек с целью своевременных профилактических вмешательств - лиц, чьи предки подверглись воздействию голода в раннем детстве.

Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и сосудистых фенотипов у молодых людей, у которых предки пережили голодание на раннем этапе жизни, поможет выявить предикторы замедленного сосудистого старения.

### **Апробация работы**

На основе результатов, представленных в диссертации, было опубликовано 13 научных работ. Из них 6 были опубликованы в рецензируемых научных журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть

опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук». Дополнительно 3 работы были опубликованы в изданиях, индексированных в Scopus и Web of Science, а также были представлены 4 тезисами на научных конференциях как в России, так и за рубежом.

Кроме того, практические рекомендации, полученные в ходе исследования, успешно внедрены в учебный процесс на кафедре кардиологии. Они также оказали влияние на диагностический процесс консультативно-диагностического центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» при Министерстве здравоохранения Российской Федерации. Это свидетельствует о практической значимости результатов исследования и их успешной интеграции в медицинскую практику и образовательный процесс.

### **Оценка оформления и содержания**

Диссертационное исследование представлено в стандартном формате на 151 странице машинописного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, представление результатов, обсуждение данных, выводы, практические рекомендации и списка литературы. В работе также представлены 33 таблицы и 6 рисунков.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы и четко формулирует цели и задачи исследования, его научную и практическую новизну и ценность, а также положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы демонстрирует глубокое понимание автором проблемы и тех задач, которые предстоит решить в рамках диссертационного исследования для восполнения имеющихся пробелов в знаниях. Проведен анализ литературных данных о долгосрочных кардиометаболических

последствий неблагоприятных воздействий, пережитых на ранних этапах развития, о трансгенерационном наследовании как кардиометаболических нарушений, так и сосудистых фенотипов.

Материалы и методы исследования описаны детально и понятно, содержание раздела свидетельствует о высоком методологическом уровне исследования и дает представление о колоссальном объеме работы, проделанном автором лично. Примененные статистические методы соответствуют поставленным задачам и гарантируют надежность представленных данных и выводов.

Результаты исследования представлены четко, последовательно, иллюстрированы таблицами и рисунками. Автор даёт характеристику кардиометаболических и сосудистых фенотипов у жителей блокадного Ленинграда и их потомков, приводит результаты сравнительного анализа изученных показателей у потомков жителей блокадного Ленинграда и лиц контрольной группы, анализирует изучаемые параметры в зависимости периода голода в раннем возрасте, анализирует трансгенерационные эффекты кардиометаболических изменений и сосудистого старения.

При обсуждении результатов автор обобщает полученные данные и проводит подробное глубокое сопоставление с данными других исследователей, четко формулируя особенности собственных данных и причины различий от данных других авторов.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, четко сформулированы.

Список литературы полностью охватывает научные публикации по теме диссертационного исследования и включает 222 источника.

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

Основные результаты и выводы исследования опубликованы в 13 научных работах, 6 из которых – в рецензируемых научных журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и

изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук», 3 - в изданиях, индексируемых в Scopus и Web of Science.

### **Вопросы**

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации и автореферата нет.

В рамках научной дискуссии представляется целесообразным заслушать ответ автора на следующие вопросы:

Более низкая скорость клубочковой фильтрации даже в пределах нормальных значений ассоциирована с более высокой артериальной жесткостью. Как Вы могли бы объяснить полученные Вами результаты: более низкая скорость клубочковой фильтрации при меньшей артериальной жесткости по сердечно-лодыжечному сосудистому индексу у потомков жителей блокадного Ленинграда?

Вами установлено, что у первого поколения потомков жителей блокадного Ленинграда по сравнению с контролем артериальная жесткость была меньше по показателю сердечно-лодыжечного индекса, но не «золотому стандарту» - каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны. Различия между этими методами оценки артериальной жесткости и объяснение полученных данных Вами хорошо описаны в обсуждении. С учетом выявленных фенотипов сосудистого старения в сравниваемых группах дают ли полученные Вами данные основания говорить о различиях механизмов старения разных отделов сосудистого русла (аорты и сосудов мышечного типа)?

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

## Заключение

Диссертация Толкуновой Кристины Михайловны на тему «Трансгенерационные кардиометаболические эффекты голодания, перенесенного в перинатальный период и период раннего детства» представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, 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.

По актуальности, объему проведенных исследований, 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 (в актуальной редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.20. Кардиология.

Заместитель директора по научной работе  
ОСП – Российский геронтологический научно-клинический центр  
ФГАОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова Минздрава России,  
129226, г. Москва, ул.1-ая Леонова, д.16,  
rgnkc@rgnkc.ru, kotovskaya@bk.ru  
д.м.н., профессор

Котовская Юлия Викторовна

« 08 » \_\_\_\_\_ 12 \_\_\_\_\_ 2023 г.

Подпись д.м.н., профессора Котовской Ю.В. заверяю  
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
к.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна