

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО СПбГПМУ



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Толкуновой Кристины Михайловны на тему: «Трансгенерационные кардио-метаболические эффекты голодания, перенесенного в перинатальный период и период раннего детства», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Актуальность темы исследования

Неблагоприятное воздействие внешних факторов, в частности голода, претерпели большая часть населения Земли, что, несомненно, оставило неизгладимый след на состоянии здоровья. Воздействие окружающей среды на раннем этапе развития может оказывать влияние на риск развития заболеваний как сразу после рождения, так и в более позднем возрасте. В России существенный вклад в эту область внесли исследования жителей блокадного Ленинграда, которые пережили длительный период голода во время Второй мировой войны. Согласно данным литературы неблагоприятные паттерны питания, возникающие в критические периоды развития плода, могут приводить к необратимому изменению морфологии, функции и метаболизма органов, что может проявляться в виде развития клинически значимых состояний, как неблагоприятных, так и благоприятных в экспонируемой популяции и следующих поколениях, благодаря эпигенетическим модификациям. В настоящее время тема трансгенерационных последствий воздействия голода освещена недостаточно. Данная научная работа, направленная на исследование последствий недоедания в ранний период развития, сформулирует более глубокое представление об основных процессах, влияющих на кардиометаболический профиль и состояние сосудистой стенки взрослых потомков, чьи предки пережили голод в ранний период развития.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Отличительной особенностью диссертационного исследования является его комплексный подход как к оценке кардиометаболических, поведенческих факторов риска и состояния сосудистой стенки, так и возможных механизмов формирования трансгенерационных эффектов.

Достоверность полученных данных не вызывает сомнений, обзор литературы по заданной теме отличается глубиной и тщательностью.

В диссертационной работе автором впервые на примере российской популяции представлены связи между голоданием жителей блокадного Ленинграда на ранних этапах развития и снижением фильтрационной способности почек у двух поколений потомков, независимо от наличия сопутствующий заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет) и пищевого поведения. Кроме того, было обнаружено, что скорость клубочковой фильтрации прямо связана с артериальной жесткостью, оцененной с помощью метода объемной сфигмографии, только детей жителей блокадного Ленинграда.

Значимость для науки и практической деятельности полученных результатов

Безусловно, работа Толкуновой К.М. имеет практическую ценность. С точки зрения практической кардиологии ранний и регулярный контроль фильтрационной способности почек и гликемического статуса в уязвимой группе позволит своевременно выявлять и корректировать возможные проблемы с почками и метаболизм глюкозы, улучшая общее здоровье и предотвращая развитие серьезных осложнений. А также 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, что будет способствовать раннему выявлению и контролю потенциальных рисков для сердечно-сосудистой системы.

Небольшое число мелких недочетов и стилистических погрешностей не оказывают влияние на общую положительную оценку проделанной автором работы. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Структура и содержание работы

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. Текст диссертации проиллюстрирован 33 таблицами и 6 рисунками

Актуальность темы, цель, задачи, научная новизна исследования, а также положения, выносимые на защиту, и практическая значимость работы сформу-

лированы в разделе введения и в полной мере дают представление о структуре и содержании работы.

Обзор литературы включает анализ долгосрочных кардиометаболических последствий неблагоприятных воздействий, пережитых на ранних этапах развития. Автор также подробно исследует трансгенерационное наследование как кардиометаболических нарушений, так и сосудистых фенотипов. Этот раздел демонстрирует глубокое понимание автором доступной литературы по данной теме. Обзор литературы дает четкое представление о необходимости и своевременности проведенного автором исследования.

Материалы и методы исследования описаны обстоятельно и доступно. Методы статистического анализа, адекватны и соответствуют поставленным задачам.

Результаты исследования представлены четко, последовательно и подкреплены таблицами и рисунками. Глава, посвященная обсуждению результатов, представляет собой анализ, сопоставление и обобщение данных, полученных в рамках исследования, а также формулирование итоговых выводов.

Список литературы содержит как отечественные, так и зарубежные публикации по теме диссертации, в том числе статьи последних лет.

Результаты диссертационного исследования, отраженные в основных положениях, выносимых на защиту, были опубликованы в печатных работах, включая 6 статей в изданиях, включённых в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» ВАК, 3 работы в изданиях, индексируемых Scopus и Web of Science, и 4 тезиса в российских и зарубежных сборниках материалов научных конференций.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы безусловно имеют практическую ценность. Регулярный контроль фильтрационной способности почек на протяжении нескольких поколений потомков лиц, предки которых пережили голод на ранних этапах развития, позволит своевременно выявлять бессимптомные формы нарушения функции почек и более точно оценивать сердечно-сосудистый риск. Кроме того, таргетная модификация поведенческих факторов среди потомков, чьи предки пережили голод на раннем этапе развития, позволит проводить своевременную немедикаментозную профилактику. Материалы работы могут быть предложены к использованию в рамках учебного процесса по специальности кардиология.

Замечания к работе

Диссертация заслуживает положительной оценки. Однако при несомненной значимости и актуальности проведенного исследования, возникли замечания и вопросы, требующие, обсуждения:

1. Не представлен дизайн исследования, и его не может заменить ссылка в тексте на имеющуюся научную публикацию других исследователей (стр.

- 40, 42). Вместо дизайна исследования дана количественная характеристика групп и подгрупп (стр.42).
2. Согласно схеме количества групп, было обследовано 145 человек. Из них: 57 детей, 30 внуков жителей блокированного Ленинграда и 58 людей, переживших голодание в детстве (с.40, 42), однако, в первой фразе главы 2 речь идет о 309 обследованных (стр. 40), которые не включены в схему количества обследованных людей в основной группе (стр. 42).
 3. Непонятно, почему из обследования были исключены респонденты основной группы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, с избыточной массой тела, если речь идет о кардиометаболических эффектах у этих людей (стр. 41, 42)?
 4. Нет полной характеристики основной, контрольной группы и соответствующих подгрупп.
 5. Что означает фраза «Не найдено контролей для 8 потомков жителей блокадного Ленинграда» (стр. 42)?
 6. В данном исследовании представлен малый объем выборки, используемой для рутинных методик, используемых методик, например, обследовано 58 семей блокадников, из них: у 27 – обследованы дети, у 3-х – только внуки, у 25 семей – дети и внуки (кроме того, сумма получается 55 семей, а не 58, как заявлено).
 7. В целом ряде таблиц количество обследованных малочисленно и составляет 8, 10, 11, 12 человек (стр. 62-65, 71, 73, 74).
 8. Непонятно сравнение полученных результатов обследованных и необследованных потомков блокадников, при том, что приводятся параметры их обследования (стр. 52-57, 61).
 9. В выводах автор ссылается на популяционные исследования по заявленной теме (стр. 120), но не указывает, где именно они проводились в СПб, в России, за рубежом.
 10. Автор пытается сопоставлять полученные им данные и указать на методологические неточности при проведении более ранних исследований (стр. 94), что является неверным и в первом, и во втором случае. Достаточно сказать, что до настоящего времени дожили лишь те, бывшие малолетние жители блокированного Ленинграда, кто имел устойчивые стресс-лимитирующие системы или попал в менее трагические обстоятельства во время осады города. Именно поэтому невозможно сравнивать состояние здоровья людей в настоящее время и 20 лет тому назад, здоровье амбулаторных больных и больных, поступивших на отделения стационаров.
 11. В списке литературы не цитируются по заявленной теме печатные работы сотрудников Центра им. В.А. Алмазова, например статья Могучей Е.В., Ротарь О.П., Конради А.О. «Внутриутробное голодание и риск артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений» (2013).
 12. В исторической части работы допускаются неточности, так автор уверяет, что суточная калорийность пищевого рациона во время блокады Ленинграда составляла 300 ккал (стр. 4), но даже в январе 1942 года минималь-

ная калорийность суточного рациона питания, для иждивенцев, например, составляла 403 ккал (Гладких П.Ф., 1980). Во время голода в Голландии минимальный суточный рацион составлял в отдельное время 800 ккал в сутки (Хорошина Л.П., Иванов Д.О. Голодание в детстве и болезни в старости, 2020).

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, выполненная под руководством доктора медицинских наук Ротарь Оксаны Петровны, 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 сентября 2013 года № 842 (в актуальной редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук степени по специальности: 3.1.20. Кардиология.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «СПбГПМУ», протокол №4 от 14 ноября 2023 года.

доктор медицинских наук, профессор
заведующий кафедрой госпитальной терапии
с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО
«СПбГПМУ» Министерства здравоохранения РФ
Василенко Владимир Станиславович _____



« 14 » ноября 2023г

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
Тел: (812) 2950646
E-mail: spb@gpmu.org