

ОТЗЫВ

официального оппонента Малявской Светланы Ивановны, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Лискиной Анастасии Сергеевны на тему «Характеристика нейромедиаторных, гормональных и метаболических факторов в период полового созревания у девочек с ожирением», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность работы

Растущая распространенность нарушений полового созревания среди девочек-подростков, в частности расстройств формирования менструального цикла, в сочетании с различными формами избыточности питания, представляет собой значимую проблему с точки зрения дифференциальной диагностики, поиска вероятных причин данной патологии. Диссертационная работа А.С. Лискиной посвящена решению важной проблемы, касающейся репродуктивного здоровья девочек подросткового возраста. Исследования, проведенные в течение последнего десятилетия, существенно расширили понимание нейроэндокринных и молекулярных механизмов, управляющих наступлением и продвижением полового созревания. Согласно новой концепции старта пубертата, установлена ключевая роль лиганд-рецепторной системы KISS1/KISS1R в процессе активации и реактивации гипоталамо-гипофизарно-гонадной-оси, однако, изменение нейромедиаторных механизмов, их влияние на репродуктивную систему в условиях нарушенного энергетического гомеостаза при разных степенях избыточности питания, недостаточно изучены и являются предметом активного исследовательского интереса. Поэтому работы в данном направлении актуальны, научная новизна и практическая значимость не вызывает сомнений.

Таким образом, приоритетом исследования, направленного на проведение комплексного обследования девочек с разной степенью ожирения в период полового созревания, явилось изучение особенностей функциональной активности лиганд-рецепторной системы кисспептина KISS/KISS1R, гормональных и метаболических показателей, ассоциированных с нарушением менструального цикла. Полученные в ходе исследования знания позволят оптимизировать критерии диагностики и персонализировать программы диспансерного наблюдения пациенток данной группы, что составляет высокую научную актуальность и практическую значимость исследования А.С. Лискиной.

Научная новизна исследования

Диссертационная работа А.С. Лискиной характеризуется несомненной научной новизной. В исследовании были выявлены изменения

функциональной активности лиганд-рецепторной системы кисспептина KISS/KISS1R у девочек-подростков с ожирением и нарушением менструального цикла. Установлено, что уровень кисспептина плазмы крови значительно повышался при нарушении менструальной функции у девочек-подростков с ожирением. В исследовании А.С. Лискиной дана характеристика установленных корреляций между уровнем кисспептина плазмы крови и изучаемыми гормональными и метаболическими параметрами. Пороговое значение кисспептина плазмы крови выше 53,56 пг/мл предложено к использованию в качестве нового диагностического маркера для прогнозирования риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. Что, в целом, расширяет представление о нейрогормональной регуляции полового созревания у данной группы пациентов. В диссертационном исследовании А.С. Лискиной даны представления об особенностях гормонального и метаболического статуса при ожирении в ассоциации с нарушениями менструального цикла. Установлено, что нарушение толерантности к углеводам и гипертриглицеридемия чаще встречаются при сочетании ожирения и нарушением менструального цикла. Особенности гормонального статуса в группе девочек-подростков с ожирением и нарушениями менструального цикла представлены более высокими значениями лютеинизирующего гормона, антимюллерова гормона, общего тестостерона, индекса свободных андрогенов и более низкими значениями уровня эстрогена. В ходе исследования получены новые данные о патогенетических механизмах формирования нарушений менструального цикла у девочек-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением. В диссертационной работе А.С. Лискиной получены новые данные о влиянии динамики массы тела на регулярность менструального цикла, результаты исследования показали обратимый характер нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением.

В целом, оценивая научную новизну диссертационной работы А.С. Лискиной, следует подчеркнуть его приоритетность, как исследования, направленного на проведение комплексного обследования девочек с разной степенью ожирения в период полового созревания.

Научно-практическая значимость результатов исследования

Научно-исследовательская работа А.С. Лискиной имеет высокую значимость для практического здравоохранения. Автором охарактеризованы клинические, гормональные и метаболические особенности когорты девочек подросткового возраста г. Санкт-Петербурга с ожирением в ассоциации с нарушениями менструального цикла. Ценность и практическая значимость исследования определяется полученными в ходе исследования данными о влиянии динамических изменений массы тела на риск нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. На основании полученных результатов было показано, что немедикаментозные методы терапии, направленные на снижение массы тела, могут явиться отдельным фактором, влияющим на восстановление менструального цикла независимо

от исходного характера расстройств менструальной функции, разработаны методы количественного прогнозирования риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением в зависимости от динамики веса. Были дополнены представления о метаболической коморбидности и особенностях гормональных параметров пациенток с ожирением и нарушением менструального цикла. По совокупности полученных данных в диссертационной работе предложен алгоритм амбулаторного наблюдения девочек-подростков с ожирением и нарушениями менструального цикла.

Рекомендации, разработанные диссертантом, внедрены в работу врачей-педиатров и детских эндокринологов амбулаторных и стационарных медицинских учреждений, а также используются в учебном процессе (программы высшего профессионального и последипломного образования по специальности «педиатрия», «детская эндокринология»).

Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Методологической основой диссертационного исследования явились принципы и правила доказательной медицины. Исследование проводилось в два этапа: первая часть исследования проведена в дизайне ретроспективного когортного обсервационного исследования; на втором этапе было выполнено проспективное интервенционное исследование. Научные положения, выводы, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы и являются результатом применения различных информативных и надежных методов комплексного обследования пациентов, адекватного статистического анализа, что позволило решить сформулированные автором задачи и достичь поставленной цели работы. Работа выполнена на достаточном количестве клинических наблюдений. В исследование были включены 80 девочек-подростков с установленным экзогенно-конституциональным ожирением, соответствующие критериям включения, разделенные на две группы в зависимости от наличия или отсутствия нарушений менструального цикла. Автором подробно изложен дизайн исследования и тактика выбора пациентов-кандидатов. Работа выполнена на достаточно высоком методологическом уровне.

Автором применены современные методики математической обработки данных, что позволило обосновать сделанные в работе выводы и сформулировать практические рекомендации. Создание математической модели патогенетических механизмов нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением проводилось с помощью моделирования структурных уравнений (SEM), для определения порогового уровня кисспептина проводилось построение кривой ROC. Достоверность полученных в ходе работы данных не вызывает сомнения.

Полученные выводы и положения, выносимые на защиту, логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования. Результаты диссертационного исследования А.С. Лискиной не противоречат ранее опубликованным результатам как отечественных, так и зарубежных авторов, и при этом расширяют их. Подробный сравнительный

анализ полученных результатов со сведениями из научной литературы последних лет позволяют получить представление о вкладе собственных данных автора в изучение данной тематики. Основные результаты исследования были представлены на российских конференциях, опубликованы в рецензируемых научных журналах.

Оценка содержания и общая характеристика диссертации

Диссертация Лискиной А.С. написана в традиционной форме и построена по общепринятому принципу. Исследование изложено на 129 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методологии исследования, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического списка. Диссертация содержит 7 таблиц, 42 рисунка. Список литературы обширен и включает 216 источников из них 34 отечественных и 182 зарубежных.

Во Введении диссертантом четко изложена приоритетность и актуальность изучаемой проблемы, в рамках которой определены и конкретно сформулированы цель и задачи исследования.

Первая глава, обзор литературы, посвящена описанию современных взглядов на проблему нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением, анализируя имеющиеся на данном этапе научные данные по изучаемой теме. Автор, описывая современные взгляды на состояние проблемы, показывает значимость более глубокого изучения механизмов, лежащих в основе нарушений менструального цикла при в условиях нарушенного энергетического гомеостаза при разных степенях избыточности питания, а также подчеркивает необходимость персонифицированного подхода к пациентам с ожирением в сочетании с нарушениями менструальной функции. Текст изложен стилистически и грамматически корректно.

В главе, посвященной описанию пациентов и методов обследования, четко представлен дизайн исследования и обследуемые группы пациентов. Методологической основой диссертационного исследования явились принципы и правила доказательной медицины. Работа проведена в два этапа: первая часть исследования проведена в дизайне ретроспективного когортного обсервационного исследования; на втором этапе было выполнено проспективное интервенционное исследование. Всего в исследование включено 80 девочек-подростков с установленным экзогенно-конституциональным ожирением в соответствии с критериями Всемирной Организации Здравоохранения и федеральными рекомендациями Российской Федерации. В зависимости от характера менструального цикла пациентки были разделены на две группы: 40 пациенток с экзогенно-конституциональным ожирением и нарушениями менструального цикла (группа 1), 40 пациенток с экзогенно-конституциональным ожирением и регулярным менструальным циклом (группа 2). При этом нарушения менструального цикла среди пациенток группы 1 были представлены

олигоменореей и вторичной аменореей практически в равной степени. Для решения поставленных задач были подробно проанализированы анамнестические и клинические особенности в данных группах девочек-подростков, информация о частоте и регулярности менструального цикла, а также результаты лабораторного и инструментального обследований.

В третьей главе представлены результаты собственного исследования, дана подробная клиническая характеристика групп, подробно описаны результаты оценки гормонального и метаболического статуса, охарактеризована роль кисспептина в нейрогормональной регуляции менструальной функции у девочек-подростков с ожирением.

В четвертой главе представлены результаты влияния немедикаментозных методов коррекции массы тела на менструальный цикл у девочек-подростков с ожирением, показана взаимосвязь динамики массы тела и динамики нарушений менструальной функции. Продемонстрированы патогенетические механизмы, влияющие на формирование нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением.

В главах, посвященных обсуждению собственных результатов, автором представлены, обсуждены и доказаны основные научные положения, полученные в ходе проведенного исследования. Проведен их сравнительный анализ с данными литературы. В главе «Обсуждение результатов» автором подведены основные итоги проведенного исследования с акцентом на наиболее значимых результатах и сравнением с данными литературы. Обосновано применение разработанного автором алгоритма персонифицированной тактики в отношении данной группы пациентов.

Исследование, выполненное А.С. Лискиной, является самостоятельной законченной работой, представляющей теоретический, клинический и практический интерес. Объем материала, подвергнутого анализу, методический уровень исследования вполне соответствуют поставленным задачам, а полученные выводы достаточно полно аргументированы экспериментальным и клиническим материалом, рядом табличных данных, рисунков, достоверной статистической обработкой и логически вытекают из полученных данных.

Диссертационная работа изложена стилистически и профессионально грамотно, хорошо структурирована. Представленные научные положения соответствуют отрасли «Медицинские науки», специальность 3.1.21. Педиатрия. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Содержание автореферата

Текст автореферата изложен на 24 страницах, соответствует всем требованиям и отражает основное содержание диссертационной работы. Автореферат позволяет получить краткое представление о методах исследования и его основных результатах.

Апробация работы и публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, их них 5 в отечественных научных рецензируемых журналах, входящих в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы

основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук», рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертационного исследования, из них 2 статьи в журналах, индексируемых в базе Scopus.

Основные положения диссертации многократно обсуждены и доложены на региональных и национальных конференциях и конгрессах.

Заключение

Диссертационная работа Анастасии Сергеевны Лискиной «Характеристика нейромедиаторных, гормональных и метаболических факторов в период полового созревания у девочек с ожирением», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи педиатрии, связанной с оптимизацией оказания помощи девочкам подросткового возраста с ожирением и нарушениями менструального цикла. Автором разработаны теоретические положения и практические рекомендации, направленные на персонификацию оказания медицинской помощи пациенткам с ожирением и нарушениями менструального цикла.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости диссертационная работа Лискиной Анастасии Сергеевны соответствует всем требованиям, в том числе п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 (в действующей редакции от 25.01.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор Лискина Анастасия Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Заведующий кафедрой педиатрии
ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Светлана Ивановна Малявская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России
163069, г. Архангельск, пр. Трицкий, д.51, Тел: (8182)28-57-91; e-mail: info@nsmu.ru

Подпись С.И. Малявской заверяю
ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России
кандидат медицинских наук, доцент



Е.Г. Бондаренко

2024 г.