

ОТЗЫВ

Официального оппонента Тимофея Валерьевича Чубарова, доктора медицинских наук, главного врача Воронежской детской клинической больницы, руководителя Эндокринологического центра, доцента кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» 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 темы диссертационного исследования

Исследование, проведенное А.С. Лискиной, затрагивает актуальную педиатрическую проблему, а именно – влияние ожирения на процесс полового созревания и формирование менструальной функции у девочек-подростков. Процесс формирования репродуктивной системы является многоэтапным и завершается полной анатомической и функциональной зрелостью, а также способностью к репродукции и поддержанию вида. При этом регуляторные механизмы, определяющие последовательность половой дифференцировки и достижение половой зрелости, являются предметом продолжающихся исследований. С одной стороны, все больше девочек подросткового возраста имеют нарушения полового созревания, представленные нарушением менструальной функции, с другой стороны, в клинической практике все чаще отмечается сочетание тяжелых форм ожирения и нарушений менструального цикла, поэтому продолжают сохранять исследовательский интерес метаболические системы сигналинга, посредством которых осуществляется передача информации между

биологически активными веществами жировой ткани и центральными нейротрансмиттерами. Поэтому работы, направленные на изучение изменений уровня лиганд-рецепторной системы кисспептина KISS/KISS1R в ассоциации с гормональными и метаболическими параметрами, представляют высокий исследовательский интерес. В диссертационной работе А.С. Лискиной выполнены исследования, позволяющие расширить наше понимание дифференциальной линии пациенток с патологическими вариантами полового развития, представленными нарушениями менструального цикла, в сочетании с ожирением. Практическая значимость исследования Лискиной А.С. обусловлена определением отличительных особенностей пациенток с ожирением и нарушениями менструального цикла для более ранней диагностики и оказания своевременной помощи. Целью данной работы явилось изучение нейромедиаторных, гормональных и метаболических механизмов при нарушении полового развития девочек-подростков с ожирением для обоснования алгоритма персонализированного наблюдения на амбулаторном этапе.

Учитывая вышеизложенное, диссертация Лискиной А.С. «Характеристика нейромедиаторных, гормональных и метаболических факторов в период полового созревания у девочек с ожирением» является своевременной, актуальной, научно и практически значимой.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Комплексное обследование девочек с разной степенью ожирения в период полового созревания, направленное на изучение особенностей функциональной активности лиганд-рецепторной системы кисспептина KISS/KISS1R, гормональных и метаболических показателей, ассоциированных с нарушением менструального цикла, позволило дополнить существующие в литературе данные о характере метаболических нарушений, особенностях гормонального профиля пациенток с ожирением в сочетании с нарушениями менструального цикла. Наиболее важными, с точки зрения научной новизны, являются следующие результаты. В диссертационной

работе Лискиной А.С. получены новые данные о существенном изменении уровня кисспептина плазмы крови у девочек-подростков с ожирением и нарушением менструального цикла. Научная ценность исследования определяется получением новых данных, позволяющих использовать уровень кисспептина плазмы крови выше 53,56 пг/мл в качестве нового диагностического критерия для прогнозирования риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. Были дополнены представления о метаболической коморбидности и особенностях гормонального профиля пациенток с ожирением и нарушениями менструального цикла. В частности, установлено, что нарушение толерантности к углеводам и гипертриглицеридемия чаще встречаются при сочетании ожирения и нарушения менструального цикла.

С помощью метода моделирования структурных уравнений была построена математическая модель патогенетических механизмов, оказывающих влияние на формирование нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. В диссертационной работе Лискиной А.С. представлено подробное описание выявленных патогенетических направлений, приводящих к формированию нарушений менструального цикла у пациенток данной группы.

Таким образом, проведенный объем исследований в полной мере достаточен для обоснования выводов и формулировки научных рекомендаций, которые опираются на результаты проведенных автором исследований, новизна которых не вызывает сомнений.

Значимость полученных результатов для фундаментальной науки и практической медицины

Диссертационная работа А.С. Лискиной, несомненно, имеет высокую значимость для практического здравоохранения. Ценность и практическая значимость исследования определяется изучением влияния немедикаментозных методов терапии, направленных на снижение массы тела, с возможностью восстановления менструальной функции независимо от

исходного характера нарушений менструального цикла. В диссертационной работе Лискиной А.С. продемонстрирован метод количественного определения риска нарушений менструального цикла у девочек с ожирением в зависимости от динамики массы тела. Увеличение массы тела на каждый килограмм, прибавленный за один год наблюдения, повышало риск возникновения нарушений менструального цикла в 1,45 раз, увеличение индекса массы тела на каждую единицу, прибавленную за один год, также приводило к увеличению риска возникновения нарушений менструального цикла в 1,7 раз. При этом, риски нарушения менструального цикла снижались аналогичным образом при снижении массы тела. Данное заключение обуславливает большую важность терапевтических усилий, направленных на снижение массы тела у пациенток с ожирением и нарушениями менструального цикла. В исследовании Лискиной А.С. показана более высокая частота нарушений углеводного и липидного обмена при сочетании ожирения и нарушений менструального цикла, что требует персонифицированного подхода при диспансерном наблюдении за пациентками данной группы. Полученные данные отражены в предложенном автором алгоритме амбулаторного наблюдения девочек-подростков с ожирением и нарушениями менструального цикла, что, несомненно, имеет высокую значимость для практического здравоохранения.

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»).

По совокупности данных результаты диссертационной работы Лискиной А.С. демонстрируют необходимость индивидуального подхода к диагностике и амбулаторному наблюдению в группе пациентов с ожирением и нарушениями менструального цикла.

Научная обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование было проведено в несколько этапов. Первая часть исследования проведена в дизайне ретроспективного когортного наблюдательного исследования, на втором этапе было выполнено проспективное интервенционное исследование. Научные положения, выводы и рекомендации диссертации являются достоверными, так как выполненная работа соответствует всем основным принципам научных исследований. Научная гипотеза основывается на большом количестве данных литературы как зарубежных, так и отечественных авторов. Исследование проведено с участием 80 девочек-подростков с установленным экзогенно-конституциональным ожирением, соответствующих критериям включения, разделенных на две группы в зависимости от наличия или отсутствия нарушений менструального цикла. Автором подробно изложен дизайн исследования и тактика выбора пациентов. Работа выполнена на допустимом методологическом уровне.

Полученные данные проанализированы с помощью современных статистических методик сбора материала и обработки исходной информации, в том числе корреляционного метода и построения кривой ROC с определением площади под кривой AUC для определения порогового уровня киспептина, создания математической модели патогенетических механизмов с помощью моделирования структурных уравнений (SEM). 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.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертация Лискиной А.С. изложена на 129 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей

разработки темы, предметный указатель и библиографический список. Работа содержит 7 таблиц и 42 рисунка. Список литературы содержит достаточное количество современных российских и зарубежных источников. Во введении автором изложены актуальность и степень разработанности заявленной темы исследования, цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, обоснована новизна и практическая значимость полученных результатов.

В обзоре литературы автором представлены современные литературные данные о распространенности ожирения и нарушений менструального цикла среди девочек подросткового возраста, представлены сведения о современных представлениях регуляции полового развития для лиц женского пола. Текст изложен стилистически и грамматически корректно.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена подробная характеристика наблюдаемого контингента пациентов, информация о ходе проведенных исследований, описание лабораторных и статистических методов, применявшихся автором в своей научной работе.

В главе 3 автором представлены результаты собственных исследований. Дана клиническая характеристика и оценка полового созревания у девочек-подростков с ожирением. Представлена характеристика гормональных и метаболических параметров исследуемых групп девочек подростков с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия нарушений менструального цикла. Проведен анализ уровня кисспептина в наблюдаемых группах, установлено пороговое значение кисспептина плазмы крови, которое может быть использовано в качестве нового диагностического критерия для прогнозирования риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением.

В главе 4 представлены результаты оценки 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, полученные путем математического моделирования структурных уравнений.

На основании полученных в ходе исследования данных сформулированы предложения по оптимизации персонифицированного подхода к диагностике и амбулаторному наблюдению группы пациентов с ожирением и нарушениями менструального цикла.

В главе 5 «Обсуждение результатов» автор подводит итог проделанной работы, завершает анализ собственных результатов, умело сопоставляя их с имеющимися сведениями, отраженными в современной отечественной и зарубежной литературе. Таким образом, выводы и практические рекомендации основаны на фактическом материале и полностью соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Диссертация изложена стилистически и профессионально грамотно, хорошо структурирована. Автореферат диссертации полностью отражает суть и содержание диссертации, а также основные научные выводы и практические рекомендации. Представленные научные положения соответствуют отрасли «Медицинские науки», специальность 3.1.21. Педиатрия. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Апробация и реализация работы

Основные результаты исследования отражены в 8 печатных работах, в том числе в 5 статьях в журналах, 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 7 региональных и национальных конференциях и конгрессах.

Личный вклад соискателя

Личный вклад А.С. Лискиной состоит в непосредственном личном участии во всех этапах диссертационного исследования, включая этапы планирования, разработку дизайна, осуществление обзора и анализа

современной литературы, выполнения клинической части исследования, проведения медико-статистической обработки материала.

В рамках дискуссии хотелось обсудить следующие вопросы:

1. Как Вы можете объяснить отсутствие взаимосвязи степени ожирения и факта наличия нарушений менструального цикла в двух группах пациентов?

2. Почему у девочек с исходной вторичной аменореей отмечалась лучшая динамика нарушений менструального цикла на фоне немедикаментозной терапии, чем в группе пациенток с олигоменореей?

3. С какого возраста у девочек с ожирением и регулярным менструальным циклом Вы рекомендуете определять уровень кисспептина плазмы крови и с какой периодичностью?

Заключение

Таким образом, 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 научной задачи, имеющей важное значение для развития педиатрии: углубленное понимание патогенетических механизмов формирования нарушений менструального цикла у девочек с ожирением в период пубертата. Автором разработаны теоретические положения и практические рекомендации, направленные на создание алгоритма персонафицированного оказания медицинской помощи пациенткам с ожирением, направленные на своевременное выявление нарушений и оказание помощи данной группе пациенток.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, 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.

Главный врач Воронежской детской клинической больницы,
руководитель Эндокринологического центра,
доцент кафедры пропедевтики детских
болезней и поликлинической педиатрии
ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России,
доктор медицинских наук

Тимофей Валерьевич Чубаров

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России) 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, Тел: 8 (473) 255-57-53; e-mail: mail@vrngmu.ru

Подпись Т.В. Чубарова заверяю
Ученый секретарь
ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко
Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



Титова Л.А.

«28» _____ 2024 г.