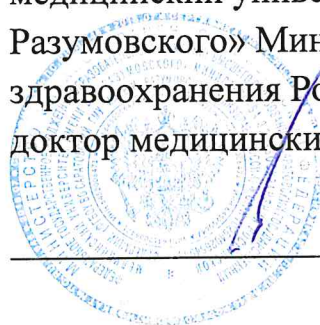


«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Саратовский государственный
медицинский университет имени В.И.
Разумовского» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук



А.С. Федонников

« 02 » 05 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Лискиной Анастасии Сергеевны на тему: «Характеристика нейромедиаторных, гормональных и метаболических факторов в период полового созревания у девочек с ожирением», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы диссертационной работы

В последнее время все большее внимание уделяют медико-социальным факторам формирования репродуктивного здоровья и репродуктивного потенциала.

Под репродуктивным потенциалом принято понимать возможность при вступлении в детородный возраст воспроизвести здоровое потомство.

Проблема нарушений репродуктивного потенциала подростков – актуальная проблема современного общества.

Половое созревание представляет собой сложный и скоординированный биологический процесс, характеризующийся постепенным созреванием гонад, секрецией половых стероидных гормонов и становлением овуляторного менструального цикла для достижения репродуктивных функций. Инициация, прогрессирование пубертата, становление менструальной функции обеспечиваются согласованным взаимодействием нейро-эндокринных, эндокринных и метаболических факторов. Открытие облигатной роли лиганд-рецепторной системы кисспептина KISS1/KISS1R в половом созревании произвело революцию в современном понимании нейроэндокринной регуляции репродукции человека, однако изучение данных механизмов продолжает оставаться предметом активного исследовательского интереса. Как правило, нарушения в системе репродукции начинаются в подростковом возрасте, что обуславливает проведение профилактических и, при необходимости, лечебных мероприятий именно в этом возрасте. Наиболее ранним проявлением начального звена патологического процесса, определяющего несостоятельность репродуктивной системы в детородном возрасте, является нарушение менструального цикла. По данным различных авторов частота нарушений менструального цикла среди подростков достигает 20 – 25%. Учитывая, что в последние годы отмечается значительный рост девочек подросткового возраста с ожирением, стало очевидным, что нарушение метаболического равновесия, возникающее при чрезмерном накоплении жировой массы, приводит к нейроэндокринной дисрегуляции. В то же время, в периоде пубертата бывает трудно провести четкую грань между нормой и патологией, между функциональными и органическими нарушениями, что повышает ответственность врачей любого профиля в выборе тактики ведения той или иной патологии.

Таким образом, тема научного исследования Анастасии Сергеевны Лискиной, посвященного изучению нейромедиаторных, гормональных и метаболических механизмов при нарушении полового развития девочек-подростков с ожирением имеет актуальность и практическую значимость для разработки персонифицированных подходов в оказании помощи пациенткам с ожирением и нарушениями менструального цикла.

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

Научная новизна диссертационного исследования Лискиной А.С. несомненна, так как получены новые данные о патогенетических механизмах формирования нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. Впервые выявлены изменения функциональной активности лиганд-рецепторной системы кисспептина KISS/KISS1R, ассоциированные с нарушением менструального цикла (НМЦ). Установлены патогенетические направления, приводящие к формированию нарушений менструального цикла- прямое воздействие кисспептина на гонадотропные гормоны. Показано, что повышение уровня ЛГ прямо ассоциировано с повышением уровня тестостерона, который является значимым предиктором формирования НМЦ. Другая независимая патогенетическая цепь формирования НМЦ связана с повышением уровня лептина в ассоциации с увеличением жировой массы и уровнем тестостерона.

Впервые показано, что нарушения углеводного и липидного обмена, инсулинорезистентность чаще встречаются у девочек при сочетании ожирения и НМЦ. Для девочек с ожирением и НМЦ характерны более высокие значения лютеинизирующего гормона (ЛГ), антимюллерова гормона (АМГ), общего тестостерона, а также ИСА, при более низких значениях уровня эстрогена по сравнению с девочками с ожирением без НМЦ.

Установлено, что НМЦ в виде вторичной аменореи и олигоменореи не зависели от степени ожирения и его тяжести. Получены данные о позитивном влиянии снижения массы тела на спонтанную нормализацию МЦ, независимо от исходного характера его нарушения. Впервые разработаны методы количественного прогнозирования риска НМЦ у девочек-подростков с ожирением в зависимости от динамики веса.

Выводы целиком основаны на результатах собственных исследований и логично вытекают из материалов диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационное исследование А.С Лискиной имеет высокую научную и практическую значимость.

Автором установлено, что немедикаментозные методы терапии, направленные на нормализацию массы тела, могут явиться самостоятельным фактором, влияющим на восстановление менструального цикла независимо от исходного характера нарушений менструального цикла. Впервые разработаны методы количественного прогнозирования риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением в зависимости от динамики веса. Практическому здравоохранению предложены дополненные алгоритмы амбулаторного наблюдения девочек-подростков с ожирением и нарушениями менструального цикла.

Показано, что уровень киссептина плазмы крови значительно повышается при нарушении менструальной функции у девочек-подростков с разной степенью ожирения. Установлено пороговое значение уровня киссептина в крови, которое, обладая высокой чувствительностью и специфичностью, может быть использовано как диагностический критерий, определяющий риски возникновения нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением.

Полученные в ходе диссертационного исследования материалы могут быть использованы в курсах лекций по педиатрии, детской эндокринологии для студентов и в курсах повышения квалификации для врачей-педиатров и детских эндокринологов.

Результаты диссертационной работы А.С. Лискиной доказательно обосновывают необходимость комплексного и персонифицированного подхода в оказании помощи пациенткам с ожирением и нарушениями менструального цикла.

Достоверность полученных результатов и характеристика работы

Диссертационное исследование А.С. Лискиной целостно, имеет традиционную структуру, включает 129 страниц компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического списка. Диссертация проиллюстрирована 7 таблицами, 42 рисунками. Список литературы 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.

Обзор литературы объединяет современные знания и описывает круг проблем, связанных с представлением о состоянии женской репродуктивной системы и вариантах нарушений менструального цикла у девочек подросткового возраста. Представлены современные сведения о роли нейромедиаторных взаимодействий и кинсептиновой регуляции женской репродуктивной системы. Показаны данные о распространенности ожирения среди девочек подросткового возраста, дана характеристика современных представлений о метаболической регуляции репродуктивной системы, а также научные и практические аспекты оказания помощи при ожирении в сочетании с нарушениями менструального цикла. Из обзора литературы логично вытекает необходимость оптимизации и персонификации диагностики и терапии нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением.

Работа спланирована методически корректно в соответствии с поставленными задачами. В исследование было включено 80 девочек-подростков с установленным экзогенно-конституциональным ожирением, которые были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия нарушений менструального цикла. На первом этапе исследования проведен ретроспективный анализ анамнестических данных, всем пациенткам проведен клинический осмотр с оценкой соматического статуса. Клинические, лабораторные и инструментальные исследования выполнены на современном методическом уровне, в соответствии с целью и задачами диссертационной работы. Все полученные данные подвергнуты тщательной, адекватной статистической обработке с использованием параметрических и непараметрических методов статистики, корреляционного анализа и построением ROC-кривой. Второй этап работы был представлен проспективным интервенционным исследованием, интервенция представляла собой немедикаментозную терапию в течение года наблюдаемых 80 девочек-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением, с оценкой эффективности данной терапии с точки зрения ее влияния на динамику массы тела и регулярность менструального цикла.

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 результате исследования, проведенного А.С. Лискиной, установлено, что уровень киспептина существенно повышается при нарушении менструальной функции у девочек-подростков с разной степенью ожирения. Установлено, что нарушения углеводного и липидного обмена, представленные нарушением толерантности к углеводам и гипертриглицеридемией, чаще встречаются при сочетании ожирения и нарушений менструального цикла. Также в ходе исследования показано, что в группе девочек-подростков с ожирением и нарушениями менструального цикла имели место разнонаправленные тенденции по уровню половых стероидов с умеренным нарастанием андрогенов и снижением эстрогенов.

Показано позитивное влияние динамики массы тела на фоне немедикаментозных методов коррекции массы тела на нормализацию менструального цикла, независимо от исходного характера нарушений менструального цикла. Предложены методы количественного прогнозирования риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением в зависимости от динамики веса. По результатам проведенного исследования дополнены алгоритмы амбулаторного наблюдения, обоснована необходимость персонифицированного подхода в оказании помощи пациенткам с ожирением и нарушениями менструального цикла. Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ *jamovi*, версия 2.3.28. Численность выборки была рассчитана с помощью программы *G-Power* 3.1.9.7. При этом были указаны следующие параметры: задана большая выраженность эффекта ($effectsize=0,8$), ошибка первого рода ($\alpha=0,05$), ошибка второго рода ($\beta=0,05$), статистическая сила при этом равна 0,95. Выборки были протестированы в соответствии с гипотезами о нормальном распределении с использованием показателей асимметрии и эксцесса. Для статистического анализа применялись методы параметрической и непараметрической статистики: U-критерий Манна-Уитни, критерий Пирсона χ^2 , корреляционный анализ проведен с применением критерия корреляции Пирсона χ^2 , коэффициент ранговой корреляции Спирмена указывал направление и силу корреляционной связи. Определение порогового уровня киспептина плазмы крови рассчитывалось при помощи анализа распределения под кривой ROC с определением AUC с соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Расчет отношения шансов (ОШ) возникновения НМЦ был основан на построении математической модели с использованием уравнения множественной логистической регрессии. Различия были признаны статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5 % ($p < 0,05$). Построение математической модели патогенетических

механизмов формирования НМЦ у девочек с ожирением проводилось с помощью моделирования структурных уравнений. Оценка выраженности эффекта выполнена с указанием значения стандартизированного коэффициента регрессии(β).

Полученные в ходе исследования результаты могут быть использованы в программах до дипломного и последипломного образования по специальностям педиатрия, детская эндокринология.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказана достаточным количеством пациентов, применением современных методов исследования. Выводы целиком и полностью основаны на результатах собственных исследований и логично вытекают из материалов диссертации. Это позволяет признать полученные результаты значимыми, а выводы и положения, сформулированные в диссертации, вполне достоверными. Принципиальных замечаний по выполненному диссертационному исследованию А.С. Лискиной нет.

Апробация работы

По материалам диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 5 статей опубликованы в научных изданиях, 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. Из них 2 статьи в журналах, индексируемых в базе Scopus.

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

Личный вклад автора

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.

Диссертация изложена стилистически и профессионально грамотно, хорошо структурирована.

Автореферат диссертации полностью отражает суть и содержание диссертации, а также основные научные выводы.

Представленные научные положения соответствуют отрасли «Медицинские науки», специальности 3.1.21. Педиатрия.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении - работе педиатрических, детских эндокринологических отделений стационаров и поликлиник, могут быть использованы в программах подготовки врачей педиатров, детских эндокринологов на этапах преддипломного и постдипломного образования.

Методы и результаты исследований внедрены в работу СПб ГБУЗ «Детская поликлиника № 30», отделения медицинской реабилитации для детей с соматическими заболеваниями детского лечебно-реабилитационного комплекса Клиники материнства и детства и в учебный процесс Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Заключение

Диссертационная работа Лискиной Анастасии Сергеевны «Характеристика нейромедиаторных, гормональных и метаболических факторов в период полового созревания у девочек с ожирением», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи педиатрии, связанной с разработкой персонализированных подходов в оказании помощи пациенткам с ожирением и нарушениями менструального цикла.

Автором разработаны теоретические положения и практические рекомендации, направленные на оптимизацию диагностики и индивидуального подхода к оказанию помощи пациенткам с ожирением и нарушениями менструального цикла.

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.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (протокол №9 от 28.04.2024 года).

Профессор, доктор медицинских наук (14.01.08-педиатрия),
профессор кафедры пропедевтики детских болезней,
детской эндокринологии и диабетологии
ФГБОУ ВО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздрава России
доктор медицинских наук

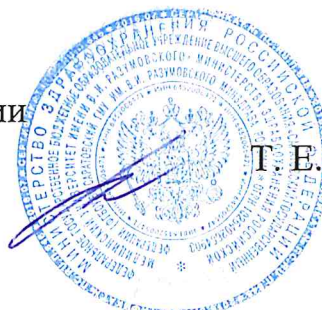


Н.В.Болотова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Саратовский государственный медицинский
университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов,
ул. Большая Казачья, д. 112
тел. (845-2)-27-33-70, (845-2)-49-33-03
E-mail: meduniv@sgmu.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Болотовой Нины
Викторовны заверяю

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В. И. Разумовского Минздрава России
д.м.н., доцент



Т.Е. Липатова