

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.054.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 23.12.2020 №43

О присуждении Кудряшовой Елене Константиновне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация «Клинические, нейроэндокринные и молекулярно-генетические аспекты нарушений формирования пола» по специальности 14.01.02 – эндокринология

принята к защите 21.10.2020, протокол заседания № 42 диссертационным советом Д 208.054.03, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, приказ Минобрнауки России 1619/нк от 15.12.2015 (ред. в соответствии с приказом Минобрнауки России о внесении изменений от 11.03.2020 № 311/нк)

Соискатель Кудряшова Елена Константиновна 1986 года рождения.

В 2009 году соискатель окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кировская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «лечебное дело».

В 2016 году соискатель окончила аспирантуру при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский

исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, освоив программу подготовки научно-педагогических кадров по специальности: 14.01.08 – педиатрия

Работает заведующей Медико-генетической консультацией Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница».

Диссертация выполнена в научно-исследовательской лаборатории детской эндокринологии Института эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

- Никитина Ирина Леоровна, доктор медицинских наук, доцент Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней, заведующая;

- Костарева Анна Александровна, кандидат медицинских наук Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт молекулярной биологии и генетики, директор.

Официальные оппоненты:

Скородок Юлия Леонидовна - кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней имени И. М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, доцент;

Цикунов Сергей Георгиевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт

экспериментальной медицины», лаборатория психофизиологии эмоций физиологического отдела имени И. П. Павлова, заведующий дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Саратов) в своем положительном отзыве, подписанном Болотовой Ниной Викторовной, доктором медицинских наук, профессором, кафедра пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии, заведующей, указала, что диссертационное исследование является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи эндокринологии, связанной с оптимизацией оказания помощи пациентам с нарушением формирования пола.

Принципиальных замечаний отзывы не содержат. В отзыве официального оппонента д.м.н., профессора Цикунова С.Г. имеется 2 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

Соискатель имеет 10 (67/39) опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 6 (35/ 18) работ, из них в рецензируемых научных изданиях - 2 работы (14/10). В этих публикациях в полной мере отражены основные и наиболее значимые результаты диссертационного исследования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Роль молекулярной генетики в персонификации оказания помощи при нарушениях формирования пола у детей/ И.Л. Никитина, Е.К. Кудряшова, Р.Т. Батрутдинов [и др.]// Лечащий врач. – 2017. - №10. – С.70.
2. Изменения уровня моноаминовых нейромедиаторов в ЦНС и кинспептина в крови у потомства гиперандрогенизированных самок крыс в эксперименте/ И.Л. Никитина, Е.К. Кудряшова, А.С. Масель [и др.]// Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2017. – Т.61, №1. – С.4-12.

3. К вопросу о своевременной диагностике нарушений формирования пола/ И.Л. Никитина, Е.К. Кудряшова, А.М. Тодиева [и др.]// Лечащий врач. – 2020. - №3. – С.17-21
4. Роль генетических, гормональных и внешнесредовых факторов в процессах половой дифференцировки мозга/ Е.К. Кудряшова, А.С. Масель, И.И. Нагорная [и др.]// Артериальная гипертензия. - 2015.-Т.21, №1.-С.40-47.
5. Кудряшова, Е.К. Эволюция взглядов на половую идентичность/ Е.К. Кудряшова, А.С. Масель, И.Л. Никитина// Лечащий врач. – 2016. - №3. – С.20
6. Next-generation DNA sequencing in an appropriate sex assignment: case report of two phenotypically similar patients with 46, XY disorder of sex development// I. Nikitina, E. Kudryashova, R. Batrutdinov [et al.]// European Journal of Medical Case Reports. - 2019. - Т.3, № 2. - С. 68-73.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

доктора медицинских наук, профессора **Валеевой Фариды Вадатовны**, заведующей кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Казань);

доктора медицинских наук, доцента **Волковой Анны Ральфовны**, профессора кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург);

кандидата биологических наук **Харченко Татьяны Владимировны**, и.о. заведующего кафедры медицинской генетики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России. (г. Санкт-Петербург)

В отзывах указано, что диссертационное исследование Кудряшовой Е.К. является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение поставленной научной задачи – изучение и сопоставление клинических, нейроэндокринных, молекулярно-генетических и

психологических параметров при нарушениях формирования пола для оптимизации персонифицированного подхода к диагностике функциональных нарушений и коррекции патологических процессов полового развития у детей и подростков. Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается высоким уровнем их компетентности, характером их научной деятельности, наличием публикаций и схожих тематических исследований по нарушению полового созревания и изучению нейромедиаторов центральной нервной системы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан алгоритм персонифицированной тактики в отношении пациентов с нарушениями формирования пола;

предложены научно обоснованные рекомендации об использовании молекулярно-генетического обследования пациентов методом секвенирования нового поколения без предварительной идентификации отдельных генов;

доказано, что своевременное уточнение генетического варианта позволяет персонифицировать лечебно-диагностическую тактику в отношении пациентов с нарушением формирования пола. Также доказано, что разнонаправленные изменения нейромедиаторного сигналинга (повышение норэпинефрина и снижение серотонина), возникшие на фоне пренатальной гиперандрогенизации на поздних сроках гестации, опосредованно могут приводить к инверсиям половой дифференцировки и полового поведения;

введено представление о клиническом и генетическом полиморфизме различных нозологических вариантов нарушений формирования пола.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано наличие ассоциации выявленных мутаций с характером клинических проявлений, или фенотипом, крайне важно для выявления возможных закономерностей в презентации патологии, и оптимизации принятия решений относительно терапевтической тактики и наследственного прогнозирования,

определения функционального потенциала половых желез, оценки степени онкологического риска и прогнозирования половой самоидентификации и сексуальной ориентации во взрослом возрасте;

применительно к проблематике диссертации эффективно использованы современные методы молекулярно-генетического обследования (секвенирование нового поколения) для идентификации конкретного генетического варианта при различных нозологических формах нарушения формирования пола; а также комплекс лабораторных методов исследования показателей нейромедиаторного статуса, позволивший проанализировать участие системы кинспептина в процессе половой дифференцировки при пренатальной гиперандрогенизации в клинико-экспериментальном исследовании;

изложены результаты молекулярно-генетического обследования с подробной клинической характеристикой пациентов, проведен анализ корреляции «генотип-фенотип», представлены результаты психологического тестирования пациентов с различными вариантами нарушений формирования пола; а также результаты экспериментального исследования и анализа данных собранного материала об уровне кинспептина и тестостерона в плазме крови, концентрации моноаминовых нейромедиаторов (серотонин и норэпинефрин) в структурах головного мозга (гипоталамус, гиппокамп и миндалевидный комплекс) в модели пренатальной гиперандрогенизации;

раскрыта проблема актуальности ранней диагностики и установления нозологического варианта нарушения формирования пола, с целью своевременного и максимально корректного принятия решения о присвоении паспортного пола;

изучены корреляции «генотип-фенотип» у пациентов с различными нозологическими вариантами нарушения формирования пола, дана подробная характеристика в соответствии со структурой нозологических вариантов, охарактеризована структура генетических вариантов, проанализированы особенности психологического пола у пациентов с нарушением формирования пола, что позволило обосновать рекомендации персонализированного подхода

в оказании помощи при нарушениях формирования пола; на экспериментальном материале изучено влияние избытка тестостерона на профиль моноаминовых нейромедиаторов в ассоциированных с половым диморфизмом отделах центральной нервной системы в сопоставлении с плазменным уровнем тестостерона и кисспептина;

проведена модернизация подходов к диагностике, ведению и оказанию помощи пациентам с нарушениями формирования пола.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в клиническую практику рекомендации по совершенствованию персонафицированного подхода к тактике ведения пациентов с нарушениями формирования пола, что подтверждено соответствующими актами внедрения;

определены перспективы для проведения клинических и экспериментальных исследований по изучению механизмов, генетических основ и роли системы кисспептина и нейромедиаторов на процессы половой дифференцировки;

созданы практические рекомендации с обоснованием необходимости комплексной оценки при нарушениях формирования пола с целью установления нозологической формы и решения вопроса прогноза полового развития и присвоения паспортного пола;

представлена комплексная клиническая характеристика пациентов с различными вариантами нарушения формирования пола.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на достаточном объеме клинического материала, с применением адекватных лабораторных и инструментальных методик и методов статистического анализа, что способствовало получению обоснованных и достоверных результатов;

теория построена на известных, проверяемых научных данных и фактах и согласуется с опубликованными результатами научных исследований;

идея исследования базируется на анализе современной литературы, собственном клиническом опыте, на практике ведущих специалистов в области

эндокринологии, обобщении данных по проблеме нарушений формирования пола;

использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

установлена новизна полученных данных о характеристиках системы кисспептина и нейромедиаторного статуса в условиях пренатальной андрогенизации на лабораторных животных женского пола. Установлена новизна полученных данных о новых клинических, в том числе синдромальных, проявлений, ассоциированных с мутациями в генах, участвующих в дифференцировке пола.

использованы корректные методы сбора и статистической обработки первичного материала с использованием современных статистических программ.

Личный вклад соискателя состоит в:

планировании дизайна исследования, создании компьютерной базы данных, проведении обзора литературы по теме исследования. Автор принимал личное участие во всех этапах работы с пациентами (включение больных в исследование, анализ медицинской документации, сбор анамнеза, оценка физического и полового развития), участвовал во всех этапах экспериментального исследования (уход за животными, моделирование пренатальной гиперандрогенизации, введение препаратов, забор биологических материалов, изготовление супернатанта, методы иммуноферментного анализа). После окончания исследования автор участвовал в математической и статистической обработке результатов.

На заседании 23.12.2020 года диссертационный совет Д.208.054.03 принял решение присудить Кудряшовой Е. К. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 7 докторов наук по специальности: 14.01.02 - эндокринология,

участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 15, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель

диссертационного совета Д 208.054.03

доктор медицинских наук, профессор



Гринева Е.Н.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.054.03

кандидат медицинских наук

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.

Леонова И.А.

Председатель комиссии

по предварительному рассмотрению диссертации

доктор медицинских наук

A handwritten signature in blue ink, appearing as a stylized 'A' or similar shape.

Бабенко А.Ю.

Члены комиссии

по предварительному рассмотрению диссертации:

доктор медицинских наук, профессор

Кельмансон И.А.

доктор медицинских наук

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large loop and a horizontal stroke.

Каронова Т.Л.

23.12.2020г.