

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 20.11.2019 года №39

О присуждении Юхлиной Юлии Николаевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация «Роль системы кисспептина KISS1/KISS1R в генезе задержки старта пубертата и мужского гипогонадотропного гипогонадизма (клинико-экспериментальное исследование)» по специальности 14.01.02 – эндокринология принята к защите 11.09.2019 г. (протокол заседания №37) 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), утвержденным приказом 1619/нк от 15.12.2015.

Соискатель Юхлина Юлия Николаевна 1987 года рождения.

В 2010 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «педиатрия».

Работает ассистентом кафедры детских болезней в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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.

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

**Научный консультант** - доктор медицинских наук Байрамов Алекбер Азизович, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт эндокринологии, научно-исследовательская лаборатория клинической эндокринологии института эндокринологии, ведущий научный сотрудник.

#### **Официальные оппоненты:**

**Калинченко Наталья Юрьевна** - кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, детское отделение тиреоидологии, репродуктивного и соматического здоровья научно-исследовательского института Детской Эндокринологии, ведущий научный сотрудник;

**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, в которой содержится новое решение актуальной задачи в эндокринологии, связанной с оптимизацией оказания помощи мальчикам с задержкой полового созревания и гипогонадотропным гипогонадизмом.

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 8 работ (общий объем — 50 страниц, личный вклад — 25 страниц), из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы (общий объем — 44 страницы, личный вклад — 20 страниц). Публикации посвящены изучению проблемы задержки полового созревания у мальчиков, изучению системы kissпептина в регуляции полового созревания. Все основные результаты опубликованы в виде статей в рецензируемых научных изданиях и тезисах докладов в сборниках российских и зарубежных конференций. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

### Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Никитина, И.Л. Кисспептины в физиологии и патологии полового развития – новые диагностические и терапевтические возможности / И.Л. Никитина, А.А. Байрамов, Ю.Н. Ходулева (Юхлина) [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. - Т. 12, № 4. - С. 3-12.
2. Ходулева, Ю.Н. (Юхлина) Дегенеративные изменения нейронов медиального аркуатного гипоталамического ядра в модели мужского гипогонадизма / Ю.Н. Ходулева (Юхлина), З.П. Асауленко, А.А. Байрамов [и др.] // Педиатр. — 2015. - Т. 6, № 3. - С. 62-68.
3. Никитина, И.Л. Система KISS-KISS1R: периферический сигналинг в андрогензависимых тканях в модели мужского гипогонадизма / И.Л. Никитина, Ю.Н. Ходулева (Юхлина), А.С. Масель [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2016. - Т. 60, № 4. - С.24-33.
4. Дробленков, А.В. Тестостерон-зависимые изменения нейронов аркуатного ядра гипоталамуса и их обратимость при моделировании мужского гипогонадизма / А.В. Дробленков, Л.Г. Прошина, Ю.Н. Юхлина [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2017. - Т. 61, № 4. - С. 21-30.
5. Юхлина, Ю.Н. Уровень кисспептина в крови мальчиков с физиологическим половым созреванием и гипогонадотропным гипогонадизмом / Ю.Н. Юхлина, И.И. Нагорная, И.Л. Никитина // Инновационные технологии в эндокринологии сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». - 2017. - С. 481. Тезисы
6. Никитина, И.Л. Потенциал диагностических и терапевтических возможностей при задержке пубертата и гипогонадотропном

- гипогонадизме у мальчиков / И.Л. Никитина, Ю.Н. Юхлина, Е.Ю. Васильева [и др.] // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2018. - № 2. - С. 78-82.
7. Никитина, И.Л. Кисспептиновые механизмы регуляции полового развития мальчиков: потенциал диагностики и терапии при задержке старта пубертата и гипогонадотропном гипогонадизме / И.Л. Никитина, Ю.Н. Юхлина, Е.Ю. Васильева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2018. - Т. 64, № 5. - С. 280-285.
8. Nikitina, I. Study of the Serum Kisspeptin Level in Healthy and Hypogonadotropic Boys / I. Nikitina, Yu. Khoduleva (Yukhlina), I. Nagornaya [et al.] // Horm Res Paediatr. – 2018. – Vol. 90, Suppl. 1. – P. 69.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы:**

доктора медицинских наук, профессора **Башниной Елены Борисовны**, профессора кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России;

доктора медицинских наук, член-корреспондента РАН **Галагудзы Михаила Михайловича**, директора Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;

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.

В отзывах указано, что диссертационное исследование Юхлиной Ю.Н. является законченной научно-квалификационной работой, которая посвящена решению актуальной проблемы эндокринологии – проблеме изучения новых механизмов регуляции полового созревания у мальчиков,

поиске новых диагностических и терапевтических возможностей. Исследование выполнено на высоком методологическом уровне, изложение материала делает выполненные исследования достаточно воспроизводимыми. Полученные автором данные достоверны, а выводы и заключения обоснованы. 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:**

**разработана** научная концепция о ключевом регуляторном влиянии системы кинспептина на репродуктивную систему, в том числе на запуск активации и реактивации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси;

**предложены** научно обоснованные рекомендации об использовании дополнительного диагностического критерия задержки старта пубертата у мальчиков старше 14 лет – уровень кинспептина крови выше 16,9 пг/мл;

**доказано**, что гипогонадотропный гипогонадизм ассоциирован с развитием дегенеративно-дистрофических изменений на уровне центральной нервной системы (нейроны медиального аркуатного ядерного комплекса), а также сопровождается снижением плотности кинспептиновых рецепторов в периферических андрогензависимых тканях, на фоне проведения современных способов лечения имеющиеся изменения не подвергаются полному восстановлению;

**введено** понятие кинспептина как нового диагностического маркера задержки старта пубертата центрального генеза у представителей мужского пола.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказаны** положения, вносящие вклад в расширение знаний о механизмах кисспептиновой регуляции репродуктивной системы у мальчиков и в эксперименте на лабораторных крысах мужского пола в норме и при задержке пубертата;

**применительно к проблематике диссертации эффективно использован** комплекс лабораторных методов исследования показателей репродуктивного статуса, позволивший выявить участие системы кисспептина в регуляторных механизмах репродуктивной системы у лиц мужского пола с задержкой старта пубертата центрального генеза в клинико-экспериментальном исследовании;

**изложены** результаты клинико-экспериментального исследования и анализа данных собранного материала об уровне кисспептина в плазме крови, концентрации кисспептиновых рецепторов в периферических андроген-зависимых тканях и экспрессии рецепторов к андрогенам и кисспептинам на уровне центральной нервной системы, морфологических особенностях кисспептиновых нейронов в эксперименте и показателей клинико-анамнестических и лабораторных данных в клиническом исследовании;

**раскрыта** роль кисспептина в генезе задержки старта пубертата и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков, заключающаяся в отсутствии старта пубертата, которая может быть ассоциирована со снижением репродуктивного потенциала, неблагоприятными изменениями метаболического статуса и психологическими расстройствами;

**изучены** на экспериментальном материале – изменения на уровне центральных и периферических андроген-зависимых тканей, на клиническом материале - клинические и гормональные показатели у мальчиков допубертатного и пубертатного возраста с физиологическим течением полового созревания и его задержкой, включая гипогонадотропный гипогонадизм, с определением показателей кисспептиновой системы, что

позволило обосновать рекомендации по определению уровня кисспептина крови у детей и подростков с задержкой старта пубертата для оказания им персонализированной медицинской помощи;

**проведена модернизация** диагностических подходов к диагностике задержки старта пубертата центрального генеза у представителей мужского пола.

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

**разработаны и внедрены** в клиническую практику рекомендации по ведению мальчиков с задержкой старта пубертата, включая определение кисспептина крови, что подтверждено соответствующими актами внедрения;

**определены** перспективы для проведения клинических и экспериментальных исследований по изучению роли системы кисспептина и эффектов введения препаратов кисспептина на показатели репродуктивного здоровья мальчиков с задержкой старта пубертата и в эксперименте у крыс мужского пола с гипогонадотропным гипогонадизмом. Обозначена проблема поиска новых терапевтических технологий при задержке старта пубертата центрального генеза;

**созданы** практические рекомендации с обоснованием оценки уровня кисспептина в крови у мальчиков с задержкой старта пубертата;

**представлена** комплексная характеристика системы кисспептина на центральном и периферическом уровнях при гипогонадотропном гипогонадизме у лиц мужского пола.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**результаты получены** на достаточном объёме клинического материала, с применением разнообразных 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 роли системы кисспептина в регуляции полового созревания;

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

**установлена** новизна полученных данных о характеристиках системы кисспептина у мальчиков с задержкой старта пубертата и в эксперименте на лабораторных животных мужского пола с гипогонадотропным гипогонадизмом при сравнении с отечественными и зарубежными работами;

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

**Личный вклад соискателя состоит в:**

планировании дизайна исследования, разработке 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 гипогонадотропного гипогонадизма, введение препаратов, забор биологических материалов, изготовление супернатанта, методы иммуноферментного анализа). После окончания исследования автор участвовал в математической и статистической обработке результатов.

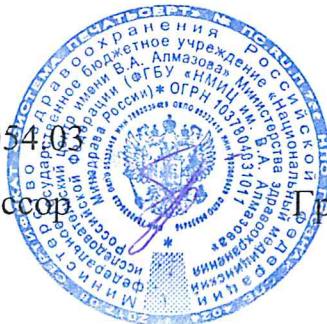
На заседании 20 ноября 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Юхлиной Ю.Н. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 6 докторов наук по специальности 14.01.02 - эндокринология, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, дополнительно введено на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за – 16, против – 0, недействительных бюллетеней – 1.

Председатель

диссертационного совета Д 208.054.03

доктор медицинских наук, профессор Гринева Елена Николаевна



Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.054.03

кандидат медицинских наук

Леонова Ирина Александровна

20.11.2019