

## «УТВЕРЖДАЮ»

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

А.С. Федонников

« 19 » 2020 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 Кудряшовой Елены Константиновны на тему: «Клинические, нейроэндокринные и молекулярно-генетические аспекты нарушений формирования пола», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.02 –эндокринология.

### Актуальность темы выполненной работы

Научное исследование Е.К. Кудряшовой посвящено решению важной для эндокринологии проблемы, касающейся изучения механизмов нарушений формирования пола.

Ключевые моменты диагностики и лечения при нарушениях формирования пола связаны с тем, что данное расстройство ассоциировано не только с медицинскими, но и с социальными и психологическими проблемами, связанными с адаптацией пациентов в обществе с точки зрения их гендерной роли и способности к репродукции. Значимая часть нарушений в этой сфере связана с аномалиями полового развития в детском и подростковом возрасте. Важное место занимает вопрос уточнения нозологического варианта нарушения формирования пола и прогнозирования психологического пола пациента. Активно изучается влияние генетических и

эпигенетических факторов, эндокринных дизрапторов и различных нейромедиаторов. Изучение генетических причин нарушений половой дифференцировки значительно расширилось благодаря внедрению новых методик секвенирования. В литературе представлены результаты отдельных исследований в мире, свидетельствующие о широком спектре генетических причин нарушений дифференцировки пола, а также о важности сопоставления их с клиническим фенотипом. Исследования в этом направлении остаются немногочисленными и актуальными.

Таким образом, тема научного исследования Елены Константиновны Кудряшовой, посвященного изучению клинических, нейроэндокринных и молекулярно-генетических аспектов нарушений формирования пола имеет актуальность и практическую значимость для разработки персонализированных подходов в оказании помощи пациентам с нарушениями дифференцировки пола.

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

Наиболее существенными с точки зрения научной новизны являются следующие результаты исследования Е.К. Кудряшовой.

В диссертации Е.К. Кудряшовой получены новые данные о комплексной характеристике нарушения дифференцировки пола, как группы патологии с несоответствием генетического, анатомического и психологического пола.

Особое внимание уделено изучению нейромедиаторного сигналинга в структурах головного мозга. Ключевая роль в процессах половой дифференцировки мозга отводится пренатальной андрогенизации, ряду генов, которые продолжают активно изучаться, нейромедиаторным взаимодействиям, обеспечивающим интеграцию вегетативных и эндокринных компонентов половой функции, и сигналинговым системам, в частности лиганд-рецепторной системе KISS/KISS1R.

В ходе экспериментальной части диссертантом установлено, что гиперандрогенемия как на ранних, так и на поздних сроках внутриутробного развития, созданная в эксперименте, оказывает как прямое, так и опосредованное влияние на формирование потомства женского пола.

Также установлены разнонаправленные изменения моноаминовых нейромедиаторов, участвующих в контроле и формировании половой идентификации и поведения. Выявленные изменения представлены повышением уровня норэпинефрина и снижением серотонина, в анатомических структурах головного мозга (гипоталамус, гиппокамп, миндалевидный комплекс), при введении тестостерона на поздних сроках гестации.

У потомства впервые на экспериментальном материале при андрогенизации на поздних сроках гестации, показано повышение содержания кисспептина в крови, изменение кисспептинового сигналинга и ассоциированная с этим активация гонадной оси.

В клинической части исследования получены новые данные о частоте генетического подтверждения вариантов нарушения формирования пола в соответствии с современной классификацией, а также особенностях клинических фенотипов при установленном генотипе.

Впервые Е.К. Кудряшовой описаны генетические варианты ряда генов с незарегистрированной частотой, участвующих в пренатальной дифференцировке пола. Также впервые описаны некоторые синдромальные проявления при идентификации мутации генов, ранее описанных лишь при генитальной патологии.

В ходе исследования получены новые данные оценки психологического пола пациентов с нарушением формирования пола. Установлено, что половая самоидентификация полностью совпадает с генетическим полом в группе врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) и является полностью противоположной генетическому полу при других вариантах нарушения формирования пола. Полоролевое поведение и особенности личности пациентов с нарушением формирования пола являются сопоставимыми с популяционными показателями для соответствующего пола, однако следует учитывать влияние нейрогормональных воздействий, так как наиболее выраженные различия в этой области были выявлены при формах нарушения формирования пола, сопровождающихся избытком андрогенов либо полной к ним нечувствительностью.

В целом, оценивая научную новизну исследования Е.К. Кудряшовой, следует подчеркнуть приоритетность его, как комплексного анализа проблемы нарушений половой дифференцировки.

### **Значимость полученных автором результатов для науки и практики**

Научно-исследовательская работа Е.К. Кудряшовой имеет высокую значимость для науки и практического здравоохранения.

Автором описаны новые клинические, в том числе синдромальные, проявления, ассоциированные с мутациями в генах, участвующих в дифференцировке пола. Установлена значимость молекулярно-генетического обследования при ряде вариантов нарушений формирования пола с использованием в качестве «первой линии» метода секвенирования нового поколения, без предшествующей идентификации генетических вариантов в отдельных генах.

В исследовании автором описаны семейные формы нарушений половой дифференцировки и обозначена значимость обследования для медико-генетического консультирования семей. Дано обоснование как можно более ранней диагностики нарушения формирования пола с установлением конкретного нозологического варианта. Дана характеристика полоролевого поведения и некоторых особенностей личности и поведения при нозологических вариантах, в основе которых лежит избыток андрогенов либо полная к ним нечувствительность, что при наличии показаний может быть подвергнуто психологической коррекции.

Автором охарактеризованы механизмы нейромедиаторного и кисспептинового сигналинга в структурах головного мозга, участвующих в процессах половой дифференцировки в эксперименте на особях крыс женского пола при физиологически протекающей беременности и при моделировании пренатальной гиперандрогенемии.

Полученные в ходе диссертационного исследования материалы могут быть использованы в курсах лекций по эндокринологии, андрологии, физиологии, генетике, патофизиологии для студентов и в курсах повышения квалификации для врачей-эндокринологов.

В целом результаты диссертационного исследования Е.К. Кудряшовой доказательно обосновывают необходимость комплексного, мультидисциплинарного и персонифицированного подхода в оказании помощи пациентам с нарушением половой дифференцировки.

### **Достоверность полученных результатов и характеристика работы**

Диссертационная работа Е.К. Кудряшовой написана в традиционной форме и построена по общепринятому принципу. Исследование изложено на 171 странице печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического списка. Диссертация проиллюстрирована 20 таблицами, 24 рисунками. Список литературы содержит 219 источников, из них 41 отечественный и 178 зарубежных.

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

В главе «Обзор литературы» автор подробно описывает состояние проблемы на современном этапе, подробно рассматриваются физиология и патология половой дифференцировки. Приведен анализ роли нейромедиаторных взаимодействий и кисспептиновой регуляции процессов половой дифференцировки. Представлен подробный критический анализ подходов к ведению пациентов с различными нозологическими вариантами нарушений формирования пола. Автором глубоко исследованы научные и практические аспекты оказания помощи при нарушениях формирования пола.

Исследование спланировано методически корректно в соответствии с поставленными задачами. Работа состояла из двух разделов. Экспериментальный раздел был выполнен на 59 лабораторных крысах женского пола линии Wistar. В ходе эксперимента была создана модель пренатальной гиперандрогенизации. Была выполнена оценка взаимодействия моноаминовых нейромедиаторов в структурах головного мозга, участвующих в процессах половой дифференцировки, а также изучен

кисспептиновый сигналинг в физиологических условиях и при моделировании пренатальной гиперандрогемии.

Второй раздел – клинический. В исследование были включены всего 70 пациентов с различными вариантами нарушений формирования пола. Всем пациентам проведено клиничко-лабораторное обследование в соответствии с протоколом для верификации диагноза. В ходе исследования использованы современные методы молекулярной генетики с целью поиска каузативных вариантов в генах, ассоциированных с нарушением половой дифференцировки. Проведено психологическое тестирование, оценка самоидентификации и личностных характеристик пациентов с конкретными нозологическими вариантами нарушений формирования пола.

Проведен ретроспективный анализ анамнестических данных, 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 непараметрических методов и описательной и аналитической статистики.

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 проведенного Е.К. Кудряшовой исследования установлено, что последствия пренатальной гиперандрогенизации для потомства женского пола в эксперименте были представлены прямым тератогенным эффектом с 3-х кратным повышением мертворождаемости и развитием врожденных аномалий развития при андрогенизации на ранних сроках пренатального развития. Установлены разнонаправленные изменения нейромедиаторного сигналинга (повышение норэпинефрина и снижение серотонина), возникшие на фоне пренатальной гиперандрогенизации на поздних сроках гестации. Также в ходе исследования показано, что пренатальная гиперандрогенизация не ведет к повышению уровня тестостерона крови потомства женского пола, но ассоциирована с повышением уровня кисспептина крови.

В клинической части исследования охарактеризована структура нозологических вариантов нарушения формирования пола в исследованной группе, проведен подробный анализ выявленных генетических вариантов в генах, участвующих в дифференцировке пола. В сопоставлении с клиническим фенотипом наибольшую патогенетическую значимость имели замены в генах *AR*, *NR5A1*, *MAP3K1*, *MAMLD1*.

При анализе психологического статуса пациентов с нарушениями формирования пола наиболее значимые различия при оценке личностных и поведенческих характеристик выявлены при формах нарушения половой дифференцировки, сопровождающихся избытком андрогенов либо полной к ним нечувствительностью.

По результатам проведенного исследования обоснована необходимость персонифицированного подхода к оказанию помощи пациентам с нарушением формирования пола, включая вопросы присвоения паспортного пола.

Полученные в ходе экспериментального исследования результаты могут быть использованы в программах додипломного и последипломного образования по специальностям нормальная патологическая физиология, эндокринология, андрология.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказана достаточным количеством обследованных экспериментальных животных и 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 Е.К. Кудряшовой нет.

#### **Апробация работы**

По материалам диссертации опубликовано 6 работ, из них 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 для публикации основных научных результатов диссертационного исследования, 2 статьи - в журналах, индексированных по специальности эндокринология, а также 1 статья в зарубежном журнале.

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

#### **Личный вклад автора**

Личный вклад Е.К. Кудряшовой состоит в непосредственном личном участии во всех этапах диссертационного исследования, включая этапы планирования, разработку дизайна, осуществление обзора и анализа современной литературы, выполнения этапов экспериментальной и 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 «14.01.02 – эндокринология».

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов, полученных в диссертации**

Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении – работе детских эндокринологических отделений стационаров и поликлиник, могут быть использованы в программах додипломного и последипломного образования по специальностям нормальная и патологическая физиология, генетика, андрология, эндокринология.

Методы и результаты исследований внедрены в лечебную практику ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (г. Санкт-Петербург) и ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница (г. Санкт-Петербург).

### **Заключение**

Диссертационная работа Кудряшовой Елены Константиновны «Клинические, нейроэндокринные и молекулярно-генетические аспекты нарушений формирования пола», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.02 – эндокринология, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи эндокринологии, связанной с оптимизацией оказания помощи пациентам с нарушением формирования пола. Автором разработаны теоретические положения и практические рекомендации, направленные на улучшение понимания механизмов нарушений формирования пола, оптимизацию диагностики и персонализированного подхода к оказанию помощи пациентам с нарушением половой дифференцировки. Диссертация выполнена на высоком методическом уровне, внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение внесет существенный вклад в решение важной задачи – улучшение репродуктивного здоровья населения. По своей актуальности, глубине и объему проведенных исследований, научной и практической значимости полученных результатов, научных положений, выводов и рекомендаций диссертация Е.К. Кудряшовой «Клинические, нейроэндокринные и молекулярно-генетические аспекты нарушений формирования пола» полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» в редакции, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации № 355 от 21.04.2016 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кудряшова Елена Константиновна заслуживает присуждения искомой ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.02 –  
эндокринология.

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 № 4 от 19.11.2020 года).

Заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней,  
детской эндокринологии и диабетологии  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Саратовский государственный медицинский университет  
имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, доктор медицинских наук  
(14.01.08 - Педиатрия), профессор *Т.М.* Болотова Нина Викторовна

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)-66-97-00  
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  
доктор медицинских наук, профессор Липатова Татьяна Евгеньевна

