

**«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



\_\_\_\_\_ А.С. Федонников

« 17 » \_\_\_\_\_ 09 \_\_\_\_\_ 2019 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 Юхлиной Юлии Николаевны на тему: «Роль системы кисспептина KISS1/KISS1R в генезе задержки старта пубертата и мужского гипогонадотропного гипогонадизма (клинико-экспериментальное исследование)», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.02 –эндокринология.**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Научное исследование Юлии Николаевны Юхлиной, посвященное изучению роли лиганд-рецепторной системы кисспептина в генезе задержки старта пубертата и мужского гипогонадотропного гипогонадизма, является актуальным и перспективным для разработки новых диагностических критериев и терапевтических подходов к данной патологии.

Состояние репродуктивного здоровья населения –важнейшая социально-демографическая составляющая развития общества. В настоящее время отмечается кризисная демографическая ситуация, характеризующаяся низкими показателями репродуктивного здоровья молодежи, вступающей в фертильный возраст. Репродуктивная система организована по

иерархическому типу: нижележащий уровень регулируется выше лежащим по принципу обратной связи. Ключевая роль гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в вопросах репродукции хорошо известна, но механизмы, которые модулируют секрецию ГнРГ, изучены недостаточно. Важным этапом в понимании регуляции ГнРГ считается обнаружение роли сигнального пути кисспептина GPR54. Кисспептин относится к семейству пептидов, кодируемых геном KISS1. Свои эффекты он реализует через G-протеиновый рецептор и играет ключевую роль в межнейрональном взаимодействии, обеспечивающим синхронизацию полового развития. Механизмы действия данного нейромедиатора изучались, в основном, в экспериментах на животных. Имеются работы, посвященные участию кисспептина в развитии гинекологической патологии, Отечественные работы в данной области немногочисленны, чаще представлены в виде литературных обзоров. Вопросы, касающиеся лечения гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки роста до сих пор дискуссионны. Таким образом, работа Ю. Н. Юхлиной перспективна в плане поиска новых диагностических критериев и терапии задержки начала пубертата и гипогонадизма у мальчиков.

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

В результате проведенного научного исследования, направленного на изучение механизмов кисспептиновой регуляции мужского полового развития, получены новые данные, заключающиеся в том, что при экспериментально индуцированном гипогонадотропном гипогонадизме у самцов крыс плотность андрогеновых рецепторов в гонадах и мышцах половозрелых особей снижается до допубертатного уровня.

Важным является установление разнонаправленных корреляций тестостерона и кисспептина на уровне различных тканей: в крови имеет место сильная обратная корреляция, свидетельствующая о регуляторных взаимоотношениях по типу «обратной связи», а в гонадах здоровых крыс, напротив, возрастание тестостерона ассоциировано напрямую с увеличением плотности кисспептиновых рецепторов. Впервые показано, что в центральных андрогензависимых тканях у крыс мужского пола развиваются дегенеративные и компенсаторные процессы в виде уменьшения числа неизмененных нейронов и нарастания измененных вследствие дистрофических процессов. Отмечается также нарастание глиоцито-нейронального индекса. Степень выраженности экспрессии рецепторов тестостерона и кисспептина при этом заметно снижается. Впервые установлено, что введение тестостерона при гипогонадотропном гипогонадизме восстанавливает его уровень в крови, но не приводит к восстановлению плотности кисспептиновых рецепторов в тестикулах, и на уровне ЦНС. Впервые показано, что у мальчиков с физиологическим

течением пубертата и функциональной задержкой пубертата уровень киспептина крови является низким и значительно возрастает при патологической его задержке. Предложено использование показателей киспептина крови как диагностического маркера задержки полового развития.

Цель работы и её задачи сформулированы четко, что позволило автору впоследствии дать на них ответы в виде обоснованных выводов и практических рекомендаций. Положения, выносимые на защиту, отражают основную гипотезу научного исследования и базируются на тщательном анализе полученных результатов. Выводы целиком основаны на результатах собственных исследований и логично вытекают из материалов диссертации. Материалы исследования представлены в виде рационализаторских предложений.

### **Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов для науки и практики**

Научно-исследовательская работа Ю.Н. Юхлиной имеет высокую значимость для науки и практического здравоохранения.

Автором охарактеризованы механизмы киспептиновой регуляции старта полового созревания в эксперименте как на здоровых особях крыс мужского пола, так и при моделировании гипогонадотропного гипогонадизма. Подтверждена ключевая роль киспептина в процессах запуска гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, которая характеризуется стимулированием секреции тестостерона в гонадах по принципу «обратной связи». Доказана недостаточная эффективность терапии гипогонадизма препаратами тестостерона, применяемыми в клинической практике, предложены рекомендации по применению препаратов киспептина.

Показано, что уровень киспептина крови не имеет значимых различий в зависимости от стадии пубертата. При задержке старта пубертата у мальчиков его уровень повышается.

Установлено пороговое значение уровня киспептина в крови, которое, обладая высокой чувствительностью и специфичностью, может быть использовано как диагностический критерий задержки полового развития у мальчиков.

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

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

Диссертационная работа Ю.Н. Юхлиной написана в традиционной форме и построена по общепринятому принципу. Исследование изложено на 128 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы,

описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического списка. Диссертация проиллюстрирована 11 таблицами, 25 рисунками. Список литературы содержит 205 источников, из них 20 отечественных и 185 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, анализируя роль ксиспептиновой регуляции активации и реактивации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси как ключевого фактора. Представлен подробный критический анализ подходов к терапии, дальнейшему ведению пациентов с задержкой старта пубертата и гипогонадотропным гипогонадизмом. Автором глубоко исследованы научные и практические аспекты оказания помощи при задержке полового развития у мальчиков, обоснована актуальность поиска новых диагностических и терапевтических возможностей.

Исследование спланировано методически корректно в соответствии с поставленными задачами. Работа состояла из двух разделов. Экспериментальный раздел был выполнен на 53 лабораторных крысах мужского пола линии Wistar. Двумя способами была создана экспериментальная модель гипогонадотропного гипогонадизма. Была выполнена оценка ксиспептиновой системы на уровне периферических и центральных андрогензависимых тканей на разных стадиях полового развития крыс в физиологических условиях и при моделировании гипогонадотропного гипогонадизма. Также проведен анализ эффективности коррекции гипогонадизма на фоне введения препарата тестостерона. Второй раздел – клинический. В исследование были включены всего 75 мальчиков с физиологическим течением пубертата и его задержкой, в том числе гипогонадотропным гипогонадизмом. Основную группу составили 22 соматически здоровых мальчика. Группы сравнения составили 2 группы практически здоровых мальчиков со стартом пубертата в физиологические сроки. Группа 1 была представлена 25 мальчиками 14 - 18 лет в стадии Таннер III-V; группа 2 включала 28 мальчиков 6 - 10 лет в стадии Таннер I. Проведен ретроспективный анализ анамнестических данных, проведен клинический осмотр с оценкой соматического статуса. Выполнена оценка показателей ксиспептиновой регуляции репродуктивной системы в физиологических условиях на разных стадиях полового развития и при патологическом его течении. 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.

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 Ю.Н. Юхлиной исследования установлено, что при моделировании гипогонадотропного гипогонадизма в эксперименте у самцов крыс изменяются характеристики показателей системы киспептина, представленные значительным снижением концентрации киспептиновых рецепторов в периферических андрогензависимых тканях. Выявлена сильная обратная корреляция уровня тестостерона и киспептина крови. Установлено появление изменений центральных механизмов регуляции полового развития в эксперименте, представленных дегенеративными процессами в нейронах медиального аркуатного ядра гипоталамуса, сопровождающихся значимым снижением экспрессии андрогеновых и киспептиновых рецепторов. Заместительная терапия гипогонадизма тестостероном в эксперименте недостаточно эффективна. Уровень киспептина крови не зависит от стадии полового развития и возраста, значимо повышается при задержке пубертата. Установлено пороговое значение уровня киспептина крови – 16,9 пг/мл, которое может быть рекомендовано в качестве диагностического маркера задержки полового развития у мальчиков в возрасте старше 14 лет.

Определение уровня киспептина крови может быть рекомендовано для включения в план обследования мальчиков с отсутствием старта пубертата в возрасте старше 14 лет..

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.

По материалам диссертации опубликовано 8 работ, из них 4 статьи 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.

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

### **Личный вклад автора**

Личный вклад Ю.Н. Юхлиной 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, эндокринология, андрология.


Методы и результаты исследований внедрены в лечебную и научную практику ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (г. Санкт-Петербург).

### **Заключение**

Диссертационная работа Юхлиной Юлии Николаевны «Роль системы кисспептина KISS1/KISS1R в генезе задержки старта пубертата и мужского гипогонадотропного гипогонадизма (клинико-экспериментальное исследование)», 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 мальчикам с задержкой полового созревания и гипогонадотропным гипогонадизмом. Автором разработаны теоретические положения и практические рекомендации, направленные на улучшение понимания механизмов регуляции репродуктивной системы и оптимизацию диагностики задержки полового развития у мальчиков. 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 Ю.Н. Юхлиной «Роль системы кисспептина KISS1/KISS1R в генезе задержки старта пубертата и мужского гипогонадотропного гипогонадизма (клинико-экспериментальное исследование)» 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 Юхлина Юлия Николаевна 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 № от 17.09.2019 года).

Заведующая кафедрой пропедевтики  
детских болезней, детской эндокринологии  
и диабетологии Саратовского ГМУ им. В.И.Разумовского,  
доктор медицинских наук, профессор,  
шифр специальности: 14.01.08 «Педиатрия»  Н.В. Болотова

Подпись заведующего кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России д.м.н. профессора Н.В. Болотовой заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета  
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ  
им. В. И. Разумовского Минздрава России  
доктор медицинских наук

17.09.19



 Липатова Татьяна Евгеньевна