

## **ОТЗЫВ**

Официального оппонента, ведущего научного сотрудника детского отделения тиреоидологии, репродуктивного и соматического здоровья научно исследовательского института Детской Эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, кандидата медицинских наук  
Н.Ю. Калинин

на диссертационную работу Юхлиной Юлии Николаевны «Роль системы кисспептина KISS1/KISS1R в генезе задержки старта пубертата и мужского гипогонадотропного гипогонадизма (клинико-экспериментальное исследование)», представляемую на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология

### **Актуальность диссертационного исследования**

Диссертационная работа врача Ю.Н. Юхлиной посвящена изучению кисспептиновой регуляции инициации полового созревания в эксперименте и клинике в мужском организме. Вопросы, связанные с механизмами влияния лиганд-рецепторной системы кисспептина на запуск и дальнейшую регуляцию половой функции, имеют научный интерес и актуальность. Правильное половое развитие детей, своевременное начало полового созревания является важным аспектом становления и дальнейшего функционирования репродуктивной системы организма. В настоящее время в мире отмечается значительное изменение времени начала полового созревания, при чем как в сторону более раннего полового созревания, так и позднего начала пубертата. Последнее, может быть обусловлено конституциональной особенностью, а может быть в структуре гипогонадотропного гипогонадизма, что негативно сказывается на репродуктивном здоровье населения в целом. Нарушения гормонального

статуса при описанных состояниях являются неблагоприятным фактором для формирования костной плотности, конечного роста, психологического становления личности подростка, созревания репродуктивной системы. В связи с этим, большое количество современных исследований посвящено изучению процессов и механизмов становления половой функции, основ патогенеза нарушений полового созревания. И многими авторами значимая роль в синхронизации деятельности всех уровней гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси отводится лиганд-рецепторной системе ксиспептина. Однако в настоящее время данная тема изучена не в полной мере и остается множество спорных вопросов. В Российской Федерации исследования, посвященные системе ксиспептина практически отсутствуют. В настоящее время коррекция задержки полового развития сводится к назначению заместительной гормональной терапии половыми стероидами.

Данное исследование находится в ряду современных и актуальных работ на стыке патофизиологии и эндокринологии.

### **Научная новизна исследования, полученных выводов и их практическая значимость**

В ходе проведенного исследования Ю.Н. Юхлина показала, что уровень ксиспептина крови у мальчиков, имеющих начало полового созревания в сроки, соответствующие референсному возрастному диапазону, низкий и не отличается у мальчиков и подростков на разных стадиях полового развития. У пациентов основной группы с задержкой полового развития данный показатель значимо выше. На основании ROC-анализа впервые был установлен пороговый уровень ксиспептина крови, который может быть использован как маркер задержки полового развития.

Экспериментальное исследование выполнено на интактных животных, на модели гипогонадотропного гипогонадизма и на фоне введения препарата тестостерона. Исследование проводилось в андрогензависимых тканях, которые автором были классифицированы на центральные (гипоталамус) и периферические (яички, мышцы). В группах дана характеристика морфологических особенностей аркуатного ядра гипоталамуса, установлено значимое снижение экспрессии рецепторов к андрогенам и кисспептинам при гипогонадотропном гипогонадизме. В крови показана обратная корреляция кисспептина и тестостерона, в периферических андроген-зависимых тканях описана прямая корреляция кисспептиновых рецепторов с уровнем тестостерона крови.

Впервые получены данные об эффектах заместительной терапии препаратами тестостерона на модели гипогонадотропного гипогонадизма. Представленность KISS1R в яичках не достигала показателей интактных особей, дегенеративные и дистрофические изменения, описанные в аркуатном ядре были менее выражены после введения препарата.

Полученные данные расширяют знания о механизмах, регулирующих начало пубертата, могут применяться в практическом здравоохранении в диагностике задержки полового развития у мальчиков.

Предложено использование полученных данных в обучении студентов медицинских вузов и практикующих врачей на сертификационных циклах.

### **Полнота изложения результатов в диссертации и в научной печати**

Материал диссертации изложен на 128 страницах печатного текста, содержит 11 таблиц и 25 рисунков. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав с результатами собственных исследований, главы, посвященной обсуждению

результатов, а также из выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературных источников. Библиография включает 205 источников, из которых 20 изданы на русском языке и 185 – на других языках.

По материалам диссертации опубликовано 8 статей, в их числе 4 статьи в журналах, входящих в «Перечень рецензируемых научных изданий...», рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертационного исследования, и 1 статья в зарубежном журнале библиографической базы «Scopus». В публикациях практически полностью отражено основное содержание диссертационного исследования.

Результаты исследования представлены на 9 российских и зарубежных научных и практических конференциях.

## **Содержание**

Введение содержит обоснование актуальности проблемы, а также формулировки цели и задач исследования. Изложены теоретическая и практическая значимость работы и положения, выносимые на защиту.

Первая глава, обзор литературы, посвящена описанию современных взглядов проблеме нарушения полового созревания, роль системы kissпептина в регуляции репродуктивной системы. Автор, описывая современные взгляды на состояние проблемы, показывает значимость более глубокого изучения механизмов, лежащих в основе регуляторных процессов репродуктивной системы, уточнения роли лиганд-рецепторной системы kissпептина в запуске полового созревания и дальнейшей регуляции,

усовершенствования имеющихся протоколов ведения пациентов с задержкой полового созревания.

Во второй главе описаны дизайн исследования, критерии включения и исключения. Подробно охарактеризованы методики исследования. Отдельно представлена клиническая картина включенных в исследование мальчиков и подростков, где четко показано, что исследуемые группы были сопоставимы по основным сравниваемым характеристикам.

В третьей и четвертой главе – «Результаты собственного исследования», автор подробно приводит данные характеристики системы киспептина в эксперименте и клиническом материале на различных уровнях репродуктивной системы в норме и при задержке полового развития, включая гипогонадотропный гипогонадизм.

В главе посвященной обсуждению полученных результатов автор подводит итоги проделанного исследования, обсуждает полученные результаты, сопоставляя их с имеющимися литературными данными. Полученные результаты рассмотрены с позиции современных научных взглядов.

По результатам диссертационной работы сформулировано 5 выводов и 2 практические рекомендации.

Исследование, выполненное Ю.Н. Юхлиной, является самостоятельной законченной работой, представляющей теоретический, клинический и практический интерес. Объем материала, подвергнутого анализу, методический уровень исследования вполне соответствуют поставленным задачам, а полученные выводы достаточно полно аргументированы экспериментальным и клиническим материалом, рядом табличных данных, рисунков, достоверной статистической обработкой и логически вытекают из полученных данных.

Диссертация написана хорошим литературным языком.

Автореферат полностью соответствует диссертации, отражает ее содержание и дает представление об основных положениях работы.

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

Достоверность научных положений, выводов, рекомендаций и заключения, полученных в диссертации, подтверждается достаточным объемом выборки, адекватно поставленным задачам, использованием современных методов исследования.

Сформулированные в диссертации положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа данных обследованных пациентов и экспериментальных данных и результатов выполненных исследований.

Результаты исследования внедрены в научно-учебный процесс кафедры детских болезней ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, а также в лечебно-диагностическую работу врачей детских эндокринологов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

### **Замечания и вопросы по диссертационному исследованию**

Принципиальных замечаний нет.

Вопросы:

1. Каковы физиологические основы создания экспериментальной модели гипогонадотропного гипогонадизма?
2. Возможно ли, по Вашему мнению, трансполирование результатов, полученных в эксперименте, на клиническую практику?

## Заключение

Диссертационная работа Юлии Николаевны Юхлиной «Роль системы кисспептина KISS1/KISS1R в генезе задержки старта пубертата и мужского гипогонадотропного гипогонадизма (клинико-экспериментальное исследование)», обладает неоспоримой научной новизной. Дизайн как клинической, так и экспериментальной ее части, а также использованные методы обоснованы и адекватны поставленным задачам. Научные положения, выносимые на защиту, достаточно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из представленных в работе данных, соответствуют поставленным задачам. В работе ставится важная и актуальная для науки и практического здравоохранения задача – разработка новых подходов к диагностике задержки полового созревания, включая гипогонадотропный гипогонадизм у мальчиков с использованием показателя уровня кисспептина крови, что имеет важное значение для развития клинической эндокринологии. Представленная к защите научная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.02 – эндокринология, является законченной научно-квалифицированной работой.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, методическому уровню своего исполнения диссертационная работа Юлии Николаевны Юхлиной «Роль системы кисспептина KISS1/KISS1R в генезе задержки старта пубертата и мужского гипогонадотропного гипогонадизма (клинико-экспериментальное исследование)», выполненная под руководством д.м.н., доцента И.Л. Никитиной, является законченной научно-квалификационной работой. Она 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 соискатель, Юхлина Юлия Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

**Официальный оппонент**

к.м.н., ведущий научный сотрудник детского  
отделения тиреологии, репродуктивного и  
соматического здоровья научно-исследовательского  
института Детской Эндокринологии



Калинченко Н.Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

Телефон/факс: (495) 500-00-90/ (495) 700-02-00

[www.endocrincentr.ru](http://www.endocrincentr.ru)

Подпись кандидата медицинских наук, ведущего научного сотрудника детского отделения тиреологии, репродуктивного и соматического здоровья научно-исследовательского института Детской Эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России Калинченко Н.Ю. «заверяю»

Ученый секретарь ученого совета

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

доктор медицинских наук

«18» октября 2019 г



Л.К. Дзеранова