

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доцента кафедры детских болезней имени И.М. Воронцова ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кандидата медицинских наук Ю.Л. Скородок

на диссертационную работу Кудряшовой Елены Константиновны «Клинические, нейроэндокринные и молекулярно-генетические аспекты нарушений формирования пола», представляемую на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология

Актуальность диссертационного исследования

Диссертационная работа врача Е.К. Кудряшовой посвящена изучению клинических, нейроэндокринных и молекулярно-генетических аспектов нарушений формирования пола. Вопросы, связанные с механизмами пренатальной половой дифференцировки, 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 под нарушением формирования пола принято понимать несоответствие составляющих самого понятия «пол». И если ранее под этим подразумевалось анатомическое строение наружных и внутренних гениталий, то с расширением накопленных знаний значимая роль отводится психологическим аспектам и гендерной роли. В связи с этим, большое количество современных исследований посвящено изучению процессов и механизмов, лежащих в основе половой дифференцировки, особенно фундаментальных основ половой дифференцировки мозга, патогенеза нарушений полового созревания. В настоящее время данная тема изучена не в полной мере и остается множество спорных вопросов. Большинство исследований по данной теме представлены обзорами либо клиническими случаями. Крайне актуальным является вопрос оказания помощи при нарушениях формирования пола.

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 Е.К. Кудряшова показала, что вне зависимости от сроков воздействия фактор пренатальной гиперандрогенизации оказывал значимое влияние на изменение концентрации норэпинефрина в структурах гиппокампа и гипоталамуса, не влияя на изменение уровня данного нейромедиатора в структурах

миндалевидного комплекса. В гипоталамусе и миндалевидном комплексе отмечалось значимое снижение концентрации серотонина при гиперандрогенизации на поздних сроках. Также при анализе плазменного уровня тестостерона установлено отсутствие зависимости от пренатальной андрогенизации, а уровень киспептина значимо возрастал при гиперандрогенизации на более поздних сроках гестации.

Экспериментальное исследование выполнено как на интактных животных, так и на модели пренатально гиперандрогенизированных самок крыс. Проводилось исследование не только профиля нейромедиаторов в структурах головного мозга, но и киспептинового сигналинга в ассоциации с плазменным уровнем тестостерона.

Полученные данные в ходе экспериментальной части исследования расширяют знания о механизмах, регулирующих половую дифференцировку мозга.

Большой научный интерес представляет клиническая часть исследования, проведенного автором. В исследование включено достаточное количество пациентов, несмотря на редкость данной патологии. Клинический материал представлен различными вариантами нарушений формирования пола. В исследовании применены современные методы молекулярной генетики, позволяющие идентифицировать мутации в широком спектре генов, приведен анализ фенотипических проявлений и их сопоставление с выявленными генетическими вариантами. Также представляет интерес часть исследования, направленная на оценку психологического портрета пациентов с нарушением формирования пола, так как нередко наличие заболевания ассоциировано с нарушением социальной адаптации и является проблемой как для самого пациента, так и для членов семьи.

Проведенное клиническое исследование вносит вклад в расширение генетических баз, так как проведен подробный анализ вариантов с незарегистрированной частотой. Автором предложен алгоритм персонализированного оказания помощи пациентам с нарушением формирования пола с привлечением мультидисциплинарной команды, что в настоящее время является крайне актуальным.

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 171 странице печатного текста, содержит 20 таблиц и 24 рисунка. 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 219 источников, из которых 41 издан на русском языке и 178 – на других языках.

По материалам диссертации опубликовано 6 статей, 5 из них в журналах, рецензируемых ВАК, 2 по специальности эндокринология. 1 статья в зарубежном журнале. В публикациях практически полностью отражено основное содержание диссертационного исследования.

Результаты исследования представлены на 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 на проблему нарушения формирования пола. Автор, описывая современные взгляды на состояние проблемы, показывает значимость более глубокого изучения механизмов, лежащих в основе половой дифференцировки мозга, а также подчеркивает необходимость персонифицированного подхода к пациентам с нарушением формирования пола.

Во второй главе описаны дизайн исследования, критерии включения и исключения. Подробно охарактеризованы методики исследования. Отдельно представлена структура нозологических вариантов, включенных в исследование. Описаны методики, использованные при проведении оценки психологического пола пациентов.

В третьей главе представлены результаты экспериментального исследования. Автор подробно приводит данные анализа нейромедиаторов в структурах головного мозга, ассоциированных с половой дифференцировкой и данные анализа кинспептина и тестостерона в крови.

В четвертой и пятой главе представлены результаты клинического исследования. Представлена систематизированная клиническая характеристика пациентов, проведен анализ выявленных генетических вариантов в ассоциации с фенотипом. При оценке психологического портрета проведен анализ самоидентификации, полоролевого поведения и личностного эмоционального профиля.

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 7 выводов и 4 практические рекомендации.

Исследование, выполненное Е.К. Кудряшовой, 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 лечебно-диагностическую работу врачей детских эндокринологов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, а также в лечебную работу Центра охраны здоровья семьи и репродукции ГБУЗ ЛОКБ.

Замечания и вопросы по диссертационному исследованию

Принципиальных замечаний нет.

Заключение

Диссертационная работа Елены Константиновны Кудряшовой «Клинические, нейроэндокринные и молекулярно-генетические аспекты нарушений формирования пола», 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 – изучение всесторонних аспектов нарушений формирования пола для оптимизации персонализированного подхода к диагностике и лечению данной группы заболеваний.

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 Елены Константиновны Кудряшовой «Клинические, нейроэндокринные и молекулярно-генетические аспекты нарушений формирования пола», выполненная под руководством д.м.н., доцента И.Л. Никитиной и к.м.н. А.А. Костаревой, 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, Кудряшова Елена Константиновна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

Официальный оппонент

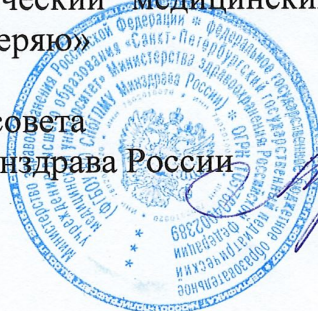
к.м.н., доцент кафедры детских болезней
имени И.М. Воронцова ФП и ДПО

Скородок Ю.Л.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2
Телефон/факс: (812) 295-06-46/ (812) 295-40-85
spb@gpmtu.org

Подпись кандидата медицинских наук, доцента кафедры детских болезней имени И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России Скородок Ю.Л. «заверяю»

Ученый секретарь ученого совета
ФГБУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России
к.филол.н., доцент



И.И. Могилева

«17» ноября 2020 г