

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Цикунова Сергея Георгиевича  
на диссертацию Кудряшовой Елены Константиновны на тему  
**«Клинические, нейроэндокринные и молекулярно-генетические  
аспекты нарушений формирования пола»**,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских  
наук по специальности: 14.01.02 – Эндокринология.

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Выявление патофизиологических факторов, влияющих на пренатальную дифференцировку пола, и механизмов, лежащих в основе нарушений формирования пола, является крайне актуальной научной проблемой. Открытие новых регуляторных веществ, в частности системы кисспептина, поставило задачи углубления исследований обозначенной проблемы.

Современные исследования проводятся на разных экспериментальных животных, и применяются различные варианты создания экспериментальной модели. Процесс половой дифференцировки мозга происходит внутриутробно, преимущественно во второй половине беременности под действием андрогенов, генетических и эпигенетических влияний. Согласно современным представлениям, процессы анатомической и половой дифференцировки мозга разобщены во времени, тем интереснее модель, созданная диссертантом в эксперименте с гиперандрогенизацией в разные сроки гестации.

Ключевая роль в процессах половой дифференцировки мозга отводится пренатальной андрогенизации, ряду генов, нейромедиаторным взаимодействиям, обеспечивающим интеграцию вегетативных и эндокринных компонентов половой функции, и сигналинговым системам, в частности лиганд-рецепторной системе KISS/KISS1R. При создании экспериментальной модели диссертантом были выбраны анатомические структуры для анализа, играющие значимую роль в регуляции половой дифференцировки мозга путем нейромедиаторного сигналинга — это гиппокамп, гипоталамус и миндалевидный комплекс.



В диссертационной работе Кудряшовой Е.К. выполнены исследования, позволяющие расширить фундаментальные представления о процессах и факторах, участвующих в половой дифференцировке мозга, как в эксперименте на животных, так и клинических наблюдениях.

Учитывая вышеизложенное, диссертация Кудряшовой Е. К. «Клинические, нейроэндокринные и молекулярно-генетические аспекты нарушений формирования пола» является своевременной, актуальной, научно и практически значимой работой.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Полученные Кудряшовой Е.К. данные являются обоснованными и достоверными, их основой является клинический и экспериментальный материал с репрезентативной выборкой. В работе использован комплекс клинических и современных лабораторных методов обследования. Анализ полученных результатов проводился с применением адекватных методик обработки материала, математической статистики, которые подтвердили достоверность полученных результатов.

Сформулированные автором выводы логически вытекают из содержания работы и отражают суть проведённых исследований. Практические рекомендации конкретизированы и могут быть внедрены в работу лечебно-профилактических учреждений детского здравоохранения.

### **Достоверность и научная новизна полученных результатов исследования, выводов, рекомендаций**

Научные положения, выводы и рекомендации диссертации являются достоверными, так как выполненная работа соответствует всем основным принципам научных исследований. Научная гипотеза основывается на большом количестве данных литературы как зарубежных, так и отечественных авторов. Работа позиционируется как экспериментально-клиническое исследование, что соответствует поставленным целям и задачам. Исследования выполнены на сертифицированном оборудовании. Обоснованы



и корректно использованы в работе: формирование групп пациентов и экспериментальных животных, время и сроки наблюдения, исследуемые параметры с анализом количественных показателей.

Клиническая часть исследования проведена с участием 70 пациентов с нарушением формирования пола. Дана подробная характеристика нозологических вариантов, проведена оценка физического и полового развития пациентов, включенных в исследование. Лабораторно выполнена оценка гормонального статуса репродуктивной системы, проведено молекулярно-генетическое тестирование в 100% случаев, а также дана характеристика психологического статуса пациентов при различных нозологических вариантах нарушения формирования пола. Установлена значимость молекулярно-генетического обследования пациентов с нарушением формирования пола, обоснована необходимость генетического консультирования семей. Описаны новые клинические проявления, ассоциированные с вариантами в генах, участвующих в дифференцировке пола.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций диссертации не вызывает сомнений. По данным экспериментального исследования впервые 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. Установлены разнонаправленные изменения моноаминовых нейромедиаторов, участвующих в контроле и формировании половой идентификации и поведения. У потомства впервые на экспериментальном материале при андрогенизации на поздних сроках гестации выявлены повышение содержания кинспептина в крови, изменение кинспептинового сигналинга и ассоциированная с этим активация гонадной оси.

Полученные в ходе исследования данные проанализированы с помощью современных статистических методик сбора материала и обработки исходной информации.



Таким образом, проведенный объем исследования в полной мере достаточен для обоснования выводов и формулировки практических и научных рекомендаций, которые опираются на результаты проведенных автором исследований, новизна которых не вызывает сомнений. Практические и научные рекомендации в целом обоснованы.

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

Диссертационное исследование имеет несомненную научную и практическую значимость. Полученные результаты безусловно применимы в научной среде и практическом здравоохранении.

Полученные данные могут использоваться в практической деятельности врачей-детских эндокринологов поликлинического звена и стационаров, а также в учебном процессе при подготовке специалистов по специальностям нормальная и патологическая физиология, эндокринология, андрология.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом**

Диссертация изложена на 171 странице машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, библиографический указатель. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 24 рисунками. Список литературы содержит достаточное количество современных российских и зарубежных источников.

Во введении автором изложены актуальность и степень разработанности заявленной темы исследования, цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, обоснованы новизна и практическая значимость полученных результатов.

В обзоре литературы автором представлены современные литературные данные о физиологии и патологии полового развития, уделено внимание вопросам половой дифференцировки мозга и современным подходам к оказанию помощи пациентам с нарушениями формирования пола.



В главе «Материалы и методы исследования» представлена подробная характеристика наблюдаемого контингента пациентов и исследуемых экспериментальных животных, информация о ходе проведенных исследований, описание лабораторных и статистических методов, применявшихся автором в своей научной работе.

В главе 3 автором представлены результаты собственных исследований экспериментального раздела. Проведен анализ содержания нейромедиаторов моноаминового ряда в структурах головного мозга, ассоциированных с половой дифференцировкой, показателей системы кинспептина во взаимодействии с гормональным статусом репродуктивной системы в эксперименте.

В главе 4 представлены результаты клинической части исследования. Дана клиническая характеристика пациентов с нарушением формирования пола в соответствии со структурой нозологических вариантов. Подробно охарактеризованы выявленные генетические варианты в сопоставлении с клинической картиной.

В главе 5 автором представлены результаты психологического тестирования пациентов. Проведен анализ особенностей психологического пола путем комплексной оценки половой самоидентификации, полоролевого поведения и особенностей личностного профиля. На основании полученных в ходе исследования данных сформулированы предложения по оптимизации персонифицированного подхода в оказании помощи при нарушениях формирования пола.

В главе «Обсуждение результатов» автор подводит итог проделанной работы, завершает анализ собственных результатов, умело сопоставляя их с имеющимися сведениями, отраженными в современной отечественной и зарубежной литературе.

Таким образом, выводы и практические рекомендации основаны на фактическом материале и полностью соответствуют поставленным целям и задачам исследования.



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

Основные результаты исследования отражены в 6 печатных работах, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 2 из них по специальности «эндокринология», 1 статья в зарубежном журнале, что в полной мере отражает основное содержание работы.

Автореферат диссертации соответствует материалу диссертации.

При изучении работы к автору диссертационного исследования возникли следующие замечания и вопросы:

1. На каком этапе оказания медицинской помощи мультидисциплинарной командой необходимо привлекать клинического психолога?

2. В диссертационной работе проведен анализ нейромедиаторов моноаминового ряда у потомства гиперандрогенизированных самок крыс в возрасте 4 месяцев, что соответствует половозрелым особям. Как Вы полагаете, можно ли полученные данные экстраполировать на другие возрастные группы, в частности потомство старородящих?

Указанные вопросы принципиально не влияют на общую положительную оценку диссертации и носят дискуссионный характер.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертационная работа Кудряшовой Елены Константиновны на тему «Клинические, нейроэндокринные и молекулярно-генетические аспекты нарушений формирования пола», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология, является законченной научной квалификационной работой, содержащей решение научной задачи, имеющей важное значение для развития эндокринологии: углубление понимания патофизиологических механизмов репродуктивной системы, уточнение регуляторных взаимодействий системы кинина и моноаминовых нейромедиаторов.



По своей форме, научной новизне, цели, задачам и содержанию диссертация Кудряшовой Елены Константиновны «Клинические, нейроэндокринные и молекулярно-генетические аспекты нарушений формирования пола», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальности 14.01.02 – эндокринология, отвечает 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 достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

Официальный оппонент  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий лабораторией психофизиологии  
эмоций Физиологического отдела  
им. И.П. Павлова ФГБНУ «Институт  
экспериментальной медицины»

Цикунов С. Г.

Подпись д.м.н., профессора, заведующего лабораторией психофизиологии эмоций физиологического отдела им. И.П. Павлова Цикунова С.Г. заверяю:

Заместитель директора по научной работе  
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»  
Член-корреспондент РАН,  
Доктор биологических наук,



Шамова О.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. Тел.: +7 (812)-234-68-68, <http://www.iemrams.spb.ru/>; [iem@iemrams.ru](mailto:iem@iemrams.ru).

«24» ноября 2020 г.