

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора

Цикунова Сергея Георгиевича на диссертацию

Юхлиной Юлии Николаевны на тему

«Роль системы кисспептина KISS1/KISS1R в генезе задержки старта пубертата и мужского гипогонадотропного гипогонадизма (клинико-экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.02 –

Эндокринология.

Актуальность темы диссертационного исследования

Изучение патофизиологических основ расстройств репродуктивной системы в настоящее время является актуальной научной проблемой в связи с распространенностью нарушений фертильности. Открытие новых регуляторных факторов, в частности системы кисспептина, поставило задачи углубления исследований обозначенной проблемы. На основании имеющихся в литературе данных экспериментальных исследований считается, что кисспептин является одним из основных нейромедиаторов, существенно способствующим стимуляции секреции гонадотропин-рилизинг гормона в гипоталамусе, что запускает половое созревание. Современные исследования проводятся на различных экспериментальных животных. Однако имеются только ограниченное число данных, полученных при анализе кисспептинового сигналинга в организме человека. Проводятся исследования особенностей действия белков кисспептина с различной молекулярной массой. Полученные данные зачастую имеют противоречивый характер. Вместе с тем нет сомнений в важности кисспептина в репродуктивном здоровье. В диссертационной работе Юхлиной Ю.Н. выполнены исследования, позволяющие расширить фундаментальные представления о процессах и факторах, осуществляющих контроль репродуктивного статуса в эксперименте на животных и в клинике в структуре задержки полового созревания у мальчиков. Полученные

результаты экспериментального и клинического исследований сопоставимы, что позволяет экстраполировать данные эксперимента в клиническую практику. Несомненно, новые данные помогут усовершенствовать современные диагностические и терапевтические возможности.

Учитывая вышеизложенное, диссертация Юхлиной Ю.Н. «Роль системы кисспептина KISS1/KISS1R в генезе задержки старта пубертата и мужского гипогонадотропного гипогонадизма (клинико-экспериментальное исследование)» является своевременной, актуальной, научно и практически значимой работой.

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

Полученные Юхлиной Ю.Н. данные достаточно современны и достоверны, 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 современных 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 75 пациентов мужского пола с задержкой полового развития в возрасте старше 14 лет. Дана характеристика факторов перинатального риска, оценка физического и полового развития детей, включенных в исследование. Лабораторно выполнена оценка гормонального статуса репродуктивной системы, дана характеристика значений кисспептина крови у мальчиков и подростков с физиологическим течением полового развития на разных стадиях полового созревания и при задержке старта пубертата, включая гипогонадотропный гипогонадизм. Установлено пороговое значение уровня кисспептина крови, которое может быть использовано как маркер задержки полового развития.

Изучение системы кисспептина в эксперименте проведено в обоснованных группах лабораторных животных как с моделированным гипогонадотропным гипогонадизмом, так и в контрольных группах интактных животных на разных стадиях полового созревания. Дана подробная характеристика показателей системы кисспептина. Проведен анализ данных показателей в различных тканях (головной мозг, скелетные мышцы, гонады, кровь). Выполнена оценка эффектов лечения препаратом тестостерона.

Полученные данные проанализированы с помощью современных статистических методик сбора материала и обработки исходной информации, в том числе корреляционного метода и построения ROC-кривой.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций диссертации не вызывает сомнений. По данным экспериментального исследования впервые представлены данные о характере изменений концентрации рецепторов к кисспептину в периферических андроген-зависимых тканях. Установлены закономерности корреляции показателей концентрации кисспептина и

тестостерона крови у интактных и гипогонадных животных, которые имеют противоположные значения. На уровне медиального аркуатного ядра (МАЯ) впервые описаны морфологические изменения и снижение экспрессии кисспептиновых и андрогеновых рецепторов при моделировании гипогонадотропного гипогонадизма. В эксперименте установлено отсутствие нормализации показателей плотности KISS1R в яичках самцов крыс и показателей морфологических характеристик в МАЯ при терапии тестостероном особей из модели гипогонадотропного гипогонадизма.

В клиническом разделе диссертации Юхлиной Ю.Н. проведен анализ изменения уровня кисспептина крови у здоровых мальчиков в стадиях полового созревания по Таннер I-V, статистически значимых различий получено не было, что показало отсутствие связи уровня кисспептина крови со степенью прогрессии полового развития. При оценке данного показателя в основной группе исследуемых пациентов выявлено его повышение относительно групп контроля, что позволило сделать заключение о закономерном повышении кисспептинемии при задержке полового развития. Благодаря использованию современных методов статистического анализа были установлены критические значения кисспептина крови, которые разделяют нормальное течение полового развития и его задержку.

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. Новые данные о

патофизиологических процессах в репродуктивной системе с участием кисспептина расширяют имеющиеся фундаментальные знания.

Предложено использование показателя кисспептина крови в качестве одного из диагностических критериев задержки полового созревания у мальчиков.

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 128 страницах 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 11 таблицами и 25 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 распространенности задержки полового созревания, включая гипогонадотропный гипогонадизм у мальчиков, представлены сведения о современной диагностике и лечении данного состояния.

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

В главе 3 автором представлены результаты собственных исследований экспериментального раздела. Дана подробная характеристика показателей системы киспептина во взаимодействии с гормональным статусом репродуктивной системы в эксперименте. Проведен анализ данных показателей на уровне периферических и центральных андроген-зависимых тканей в физиологических условиях и на модели гипогонадотропного гипогонадизма у особей крыс мужского пола. Выполнена оценка эффектов лечения препаратом тестостерона.

В главе 4 представлены результаты клинической части исследования. Дана характеристика факторов перинатального риска, оценка физического и полового развития детей, включенных в исследование. Лабораторно выполнена оценка гормонального статуса репродуктивной системы, дана характеристика значений киспептина крови у мальчиков и подростков с физиологическим течением полового развития на разных стадиях полового созревания и при задержке старта пубертата, включая гипогонадотропный гипогонадизм. Установлено пороговое значения уровня киспептина крови, которое может быть использовано как маркер задержки полового развития.

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 8 печатных работах, в том числе 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов диссертации, 1 статьей в журнале,

индексируемом в базе Scopus, 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. Хотелось бы получить пояснение данных, представленных автором. За счет каких клеток, как пишет автор, стр. 4, «введение тестостерона ... на уровне ЦНС, увеличивая количество малоизмененных нейронов ... не изменяет количества гибнущих и погибших клеток»?

2. В работе представлен очень интересный факт: значительное снижение экспрессии рецепторов кисспептина в соответствующих тканях и увеличение уровней кисспептина в крови. В этой связи, за счёт каких механизмов, по мнению автора, происходит увеличение уровней кисспептина?

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Юхлиной Юлии Николаевны на тему «Роль системы кисспептина KISS1/KISS1R в генезе задержки старта пубертата и мужского гипогонадотропного гипогонадизма (клинико-экспериментальное исследование)», 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 действий системы кисспептина, предложение новых диагностических маркеров задержки полового созревания у мальчиков.

По своей форме, научной новизне, цели, задачам и содержанию диссертация Юхлиной Юлии Николаевны «Роль системы кисспептина

KISS1/KISS1R в генезе задержки старта пубертата и мужского гипогонадотропного гипогонадизма (клинико-экспериментальное исследование)), 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

д.м.н., 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» Доктор биологических наук, доцент



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.

21 октября 2019 г.