

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационного исследования Кокоревой Кристины Дмитриевны на тему «Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 – Эндокринология (медицинские науки)

Актуальность данной работы обусловлена важностью разграничения форм и уточнения причин врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма (ВИГГ) у подростков обоего пола. Гетерогенность клинической картины объясняется молекулярно-генетическими изменениями, но установить ассоциацию генотип-фенотип удастся только в части случаев. В рутинной практике в России обонятельную функцию у пациентов с ВИГГ оценивают по жалобам пациента, однако рядом зарубежных работ показано, что субъективная оценка обоняния часто не совпадает с результатами ольфактометрических исследований. Отечественные данные оценки обонятельной функции с помощью ольфактометрических тестов у пациентов с ВИГГ отсутствуют. У пациентов с синдромом Кальмана часто по данным МРТ отмечается одно- или двусторонняя аплазия/гипоплазия обонятельных луковиц. Однако, по результатам последних исследований, эти изменения могут наблюдаться и у пациентов с нормосмическим ВИГГ. Отечественных исследований по оценке размеров обонятельных луковиц у детей с ВИГГ не проводилось.

Благодаря продуманному дизайну и современным методам исследования решены все поставленные задачи. Корректная обработка информации и статистический анализ сделали результаты работы валидными. Впервые была изучена структура ВИГГ у подростков обоего пола российской популяции, обследованных в институте детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России: полная форма

наблюдалась у 80,5%, неполная – у 16,6%, реверсивная – у 3,9%; у девочек неполная форма заболевания встречалась чаще, в 53,3% случаев против 6,4% у мальчиков. Автором выделены фенотипы заболевания; наличие признаков «нерепродуктивного фенотипа» отмечено у 38,9% пациентов с ВИГГ: нарушение слуха, патология сердечно-сосудистой системы, дефекты средней линии, реже ихтиоз, пороки развития почек, конечностей, зубов. Данное диссертационная работа явилась первым в России исследованием, позволившим установить варианты замены в наиболее часто встречающихся генах в российской когорте подростков с ВИГГ: В 57% случаев выявлены варианты замены в генах, ассоциированных с развитием заболевания; патогенные и вероятно патогенные молекулярно-генетические изменения имелись у 31% детей; чаще всего патогенные варианты замены встречались в генах GNRHR, ANOS1 и FGFR1. Впервые в России сопоставлены результаты ольфактометрического теста с жалобами на нарушения обоняния, а также оценены размеры обонятельных луковиц по данным МРТ. Кроме того, автор проанализировал эффективность комбинированной терапии хорионическим гонадотропином и рекомбинантным ФСГ у юношей.

Кокорева К. Д. имеет 15 публикаций, из них 6 в научных рецензируемых журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Выводы следуют из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам.

Принципиальных замечаний к содержанию автореферата нет.

Хотелось бы задать вопрос, не влияющий на общую оценку автореферата:

1. Использованный в исследовании лабораторный критерий гипогонадизма (стимулированный ЛГ < 8 МЕ/л) не вполне соответствует таковому в проекте клинических рекомендаций «Гипогонадизм у детей и подростков» 2021. Не считаете ли Вы, что случаи «реверсивного

гипогонадизма», что само по себе маловероятно у пациентов с врожденной гонадотропной недостаточностью, могли быть связаны с включением в основную группу пациентов с задержкой полового развития?

Таким образом, диссертация Кокорева Кристины Дмитриевны на тему «Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 эндокринология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методологическом уровне. Результаты работы имеют важное теоретическое и практическое значение. Диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно пунктам 9-14 «Положение о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. №1168, от 26.05.2020 г. №751, от 20.03.2021 г. №426, от 11.09.2021 г. №1539, от 26.09.2022 г. №1690), а ее автор, Кокорева Кристина Дмитриевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 эндокринология.

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО

Скородок Ю.Л.

Подпись кандидата медицинских наук, доцента кафедры детских болезней им. проф. 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. фил. н., доцент



Могилева И.И.

24.11.2023

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,

Телефон: +7(812)2950646; +7(812)2954085

Web-сайт: spb@gpmu.org