

ОТЗЫВ
официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
профессора кафедры детской хирургии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Володько Елены Анатольевны на диссертационную работу
Кокоревой Кристины Дмитриевны на тему «Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.19. Эндокринология (Медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (ВИГГ) является орфанным заболеванием с частотой встречаемости 1:20000 новорожденных. Современная диагностика заболевания позволяет вовремя инициировать андроген-стимулирующую терапию и сохранить репродуктивное здоровье пациентов.

Актуальность исследования обусловлена недостаточно изученными вопросами молекулярно-генетической этиологии заболевания, патогенеза и клинических составляющих врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма. В российской популяции детей с ВИГГ не изучена частота встречаемости различных форм заболевания и клинических компонентов заболевания.

Традиционно для инициации пубертата у мальчиков с ВИГГ применяются препараты тестостерона, которые не позволяют добиться увеличения объема яичек и не приводят к сперматогенезу. С целью индукции пубертата обсуждается возможность применения препаратов хорионического гонадотропина и рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона, которые позволяют увеличить объем яичек и улучшить fertильный прогноз пациентов.

Научная новизна исследования, полученных результатов и практических рекомендаций

Автором исследования установлено, что установить молекулярно-генетическую природу заболевания удается у половины пациентов с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом. Наиболее часто в российской когорте детей с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом встречаются вариантные замены в генах *FGFR1*, *ANOS1* и *GNRHR*. Выявление патогенной мутации в данных генах позволяет вовремя диагностировать заболевание и инициировать терапию. Автором установлена частота различных форм заболевания и клинических симптомов, что также улучшает раннюю диагностику патологии. Впервые в России у подростков с ВИГГ оценена обонятельная функция психофизическим методом с применением наборов пахучих веществ Sniffin' Sticks Test. Автором было установлено, что каждый 5 пациент с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом неправильно оценивает собственную обонятельную функцию, что обуславливает практическую необходимость проведения ольфактометрического исследования у всех пациентов с гипогонадизмом, несмотря на отсутствие у него субъективных жалоб на аносмию. Кокоревой К.Д. также установлено отсутствие корреляции между результатами ольфактометрического исследования и размерами обонятельных луковиц пациентов по данным МРТ. Впервые проведена оценка динамики объема яичек и уровней тестостерона, АМГ, ингибина на фоне инициации пубертата препаратами гонадотропинов у пациентов с полными формами врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма. По результатам данного фрагмента работы у 66% мальчиков отмечалась достаточная андрогенизация и прогрессия полового развития, что позволило предложить данный метод в качестве эффективной индукции полового развития у данной когорты пациентов. Изучение ассоциации генотип-фенотип позволили предложить приоритетный способ цитогенетической диагностики микроделеционного синдрома у пациентов с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом и ихтиозом.

Практическая и теоретическая значимость полученных результатов

Результаты исследования позволили расширить существующие представления о клинической картине врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма в педиатрической практике и могут быть использованы для оптимизации алгоритмов диагностики, мониторирования с целью персонализированного лечения и наблюдения за пациентами с этим заболеванием. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят усовершенствовать методы ранней диагностики заболевания и определить предикторы эффективности лечения гонадотропинами.

Научная обоснованность и достоверность основных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации

Для достижения цели работы были поставлены пять задач, которые были решены в ходе исследования в полном объеме. Выводы о возможности экстраполяции результатов исследования на генеральную совокупность пациентов с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом сделаны на основании участия достаточно большой когорты пациентов в исследовании (с учетом орфанности заболевания), на применении валидированных методов, применявшимся в комплексном обследовании пациентов и описанных в главе «материалы и методы», а также на сопоставимости полученных результатов с данными зарубежных исследований, что обсуждается в соответствующей части диссертации. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам и следуют из результатов работы.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Кокоревой Кристины Дмитриевны изложена на 126 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, заключения, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка

литературы. Библиографический указатель включает 161 источник, из которых 16 - отечественных. Работа иллюстрирована 30 рисунками и 21 таблицей.

Автором изучено значительное количество источников литературы. Литературный обзор отражает спорное состояние проблемы. Статистическая обработка данных достоверна, потому что выполнена на современном уровне с использованием релевантных методов. Практические рекомендации могут быть использованы в рутинной ежедневной практике врача.

Сведения о публикациях и выступлениях по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 15 печатных работ, из них работ в иностранных журналах – 4; в отечественных – 11; включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для публикации основных научных результатов диссертаций – 6. Результаты различных фрагментов исследования представлены и обсуждены на российских и зарубежных конгрессах и конференциях.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации написан в традиционным стиле и содержит в себе такие главы: актуальность изучаемой темы, цель и задачи исследования, научная новизна, основные результаты исследования, выводы и практические рекомендации. Принципиальных замечаний к содержанию автореферата, влияющих на значимость полученных результатов, не имеется.

Заключение

Диссертационная работа Кокоревой 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 полноценной и законченной научно-квалификационной работой и 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).

Автор диссертационной работы Кокорева Кристина Дмитриевна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор
Профессор кафедры детской хирургии
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

Э.В.

Володько Елена Анатольевна

Даю согласие на обработку моих персональных данных.

«23 июня 2023г

Л.В.

/ Володько Е.А.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Володько Е.А., заверяю

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., профессор



Чеботарёва Татьяна Александровна

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

Адрес организации: 123993, г. Москва, ул. Барrikадная, д. 2/1, стр. 1
Телефон: +7 (499) 252-21-04
E-mail: rmapo@rmapo.ru
Web-сайт: <https://rmapo.ru>