

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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)

Диссертационная работа Кокоревой К.Д. посвящена изучению связи клинического течения и фенотипа врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма (ВИГГ) с молекулярно-генетическими дефектами, которые выявляются у пациентов с этим заболеванием. Изучение такой корреляции открыло бы дополнительные перспективы в понимании патогенеза и прогнозировании течения ВИГГ. Данная работа характеризуется многосторонним, комплексным подходом к изучению клинического и молекулярно-генетического полиморфизма заболевания, что имеет не только фундаментальное научное значение, но и потенциально позволит усовершенствовать методы ранней диагностики заболевания.

В работе Кокоревой К.Д. впервые в отечественной литературе введен термин репродуктивный и нерепродуктивный фенотип заболевания и изучена частота их компонентов. Кроме этого, на большой выборке изучены генетические основы гетерогенности ВИГГ. Для установления генетических дефектов применялись не только «традиционные» методы, такие как хромосомный микроматричный анализ и исследование генов, включенных в панель «Гипогонадотропный гипогонадизм», но и новые методы, такие как полногеномное секвенирование с неглубоким покрытием. Кокорева К.Д. описала, как выявленные данным методом одинаковые хромосомные перестройки у сибсов с ВИГГ проявлялись различной клинической картиной, в то время как у других пациентов спектр компонентов репродуктивного и нерепродуктивного фенотипа коррелировал с протяженностью выявленной делеции.

Автором изучены наиболее часто встречающихся в российской популяции подростков с ВИГГ (n=77) гены, нуклеотидные изменения в которых приводят к развитию заболевания. Подобных исследований ранее в России не проводилось.

Впервые в России пациентам с синдромом Кальмана проводилось исследование обонятельной функции с помощью наборов пахучих веществ Sniffin'

Sticks test. Подобные наборы неоднократно применялись при оценке обоняния в зарубежных исследованиях. Это позволяет сравнить полученные Кокоревой К.Д. результаты с мировыми данными и таким образом сделать вывод об их достоверности.

Особый интерес представляет когорта пациентов, которым оценивали и обонятельную функцию методом Sniffin' Sticks Test, и размеры обонятельных луковиц (n=25). По данным работы отмечается, что корреляции между результатами теста и размером луковиц не установлено: при одном и том же структурном изменении обонятельных луковиц, например, двусторонней гипоплазии, у пациента может наблюдаться как нормосмия, так и аносмия или гипосмия. Такие результаты наглядно иллюстрируют гетерогенность клинических проявлений врожденного изолированного гипогонадизма.

Впервые в России проведено исследование, посвященное инициации пубертата гонадотропинами у 15 мальчиков с синдромом Кальмана и нормосмическим гипогонадизмом. Исследование длилось в среднем 9 месяцев. По результатам работы удалось добиться индукции и прогрессии пубертата, однако окончательный вывод об эффективности терапии возможно будет сделать только после более длительного периода применения гонадотропинов, сравнив различные режимы комбинированной терапии.

Автореферат содержит главы, посвященные актуальности исследования, научной новизне, цели и задачам работы, теоретической и практической значимости, материалам и методам. В отдельной главе представлены результаты собственных исследований, приведены статистически подтвержденные выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет. По теме работы опубликовано 15 печатных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендуемых высшей аттестационной комиссией для публикации основных результатов исследования. Результаты работы неоднократно были озвучены на российских конференциях, включая XX городскую научно-практической конференции «Эндокринные аспекты в педиатрии» (г. Москва, 18 ноября 2021г.), и на зарубежных конгрессах детских эндокринологов ESPE (European society of Paediatric Endocrinology) 2021 и 2023 г.

Исходя из содержания автореферата, можно заключить, что диссертация Кокоревой Кристины Дмитриевны на тему «Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность», является полноценным научно-квалификационным исследованием, которое соответствует критериям и требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук согласно пунктам 9-14 «Положения о при-

