

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.045.01
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 21.12.2023 г. № 235

**О присуждении Кокоревой Кристине Дмитриевне, гражданке
Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.**

Диссертация «Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность» по специальности 3.1.19. Эндокринология (Медицинские науки) принята к защите 13.10.2023 г. (протокол № 232/1) диссертационным советом 21.1.045.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Приказ Рособнадзора 21.12.2009 г. №2260-2851.

Соискатель Кокорева Кристина Дмитриевна, 1994 года рождения, в 2018 г. с отличием окончила Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальностям «Лечебное дело» и «Переводчик в сфере профессиональной коммуникации».

С 2018 по 2020 год продолжила обучение в клинической ординатуре по детской эндокринологии в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного

профессионального образования» Минздрава России, а затем с 2020 по 2023 г - в аспирантуре ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России по специальности Эндокринология.

С 2022 года по 2023 год работала детским эндокринологом общеклинического отделения в ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России. С 2023 г. по настоящее время – детский эндокринолог детского консультативно-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России.

Диссертация выполнена на базе ГНЦ РФ Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Безлепкина Ольга Борисовна, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

- **Болотова Нина Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- **Володько Елена Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы на диссертацию.

В рамках дискуссии в отзыве Болотовой Н.В. были обсуждены следующие вопросы:

1. Ваше исследование показало, что отсутствуют корреляции между размерами обонятельных луковиц и тяжестью ВИГГ. Размеры луковиц у пациентов с полными и неполными формами так же были сопоставимы. Означает ли это, что в рутинной практике проведение

МРТ с целью оценки ольфакторного аппарата нецелесообразно?

На настоящий момент, действительно, считать двустороннее снижение размеров обонятельных луковиц новым диагностическим критерием, позволяющим диагностировать гипогонадизм и дифференцировать различные его формы, не представляется возможным. Для того, чтобы рекомендовать проведение МРТ луковиц всем пациентам в ВИГГ необходимо провести исследования с другим дизайном, сравнить две группы пациентов, и оценить чувствительность и специфичность двусторонней гипоплазии как критерия гипогонадизма.

2. Вы справедливо считаете, что необходимо проведение дальнейших исследований в области лечения ВИГГ, которые позволили бы сравнить эффективность различных режимов терапии. Какова возможность широкого использования гонадотропных препаратов в практическом здравоохранении?

По результатам работы препараты гонадотропинов однозначно подтвердили свою эффективность в отношении индукции пубертата у мальчиков с полными формами врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма. Однако на настоящий момент препараты не всем пациентам могут быть доступны по причине высокой стоимости.

Ведущая организация - Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом РАН, директором НИИ детской хирургии НМИЦ Здоровья детей **Яцыком Сергеем Павловичем**, отмечается, что диссертация Кокоревой Кристины Дмитриевны «Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. – Эндокринология, является законченной научно – квалификационной работой,

в которой решена важная научная задача по выявлению клинических составляющих и изучению молекулярно-генетической природы врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма в детской практике.

Соискатель имеет 15 печатных работ по теме диссертации, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ. Работы посвящены проблемам диагностики и лечения синдрома Кальмана и нормосмического варианта врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма и полностью отражают суть и результаты диссертационного исследования.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. В опубликованных статьях в журналах и тезисах конференции с международным участием авторский вклад составляет не менее 50%. Автором не только подготовлен научный материал, но и проведена его обработка. Написание текста публикаций выполнялось соискателем ученой степени.

В отзыве д.м.н., профессора Володько Е.А. принципиальных замечаний нет.

Общий объем научных изданий составляет 11 печатных листов, наиболее значимыми работами являются:

1. Кокорева К.Д., Чугунов И.С., Карева М.А., Безлепкина О.Б. Инициация пубертата гонадотропинами у мальчиков с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом. Проблемы Эндокринологии. 2023; 69(1): с.59-67.

2. Кокорева К.Д., Чугунов И.С., Владимирова В.П., Богданов В., Иванникова Т.Е., Безлепкина О.Б. Особенности обоняния и размеры обонятельных луковиц при синдроме Кальмана. Проблемы эндокринологии. 2023; 69(2): с.67-74

3. Кокорева К.Д., Чугунов И.С., Безлепкина О.Б. Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический и молекулярно-генетический полиморфизм. Проблемы Эндокринологии. 2021;

67(4): с.46-56.

4. Бржезинская Л.Б., **Кокорева К.Д.**, Латышев О.Ю., Окминян Г.Ф., Киселева Е.В. Касаткина Э.П., Самсонова Л.Н. Новые технологии в лечении гипогонадотропного гипогонадизма в педиатрической практике. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019; 8(4): с.67-71.

5. Латышев О.Ю., Киселева Е.В., Окминян Г.Ф., **Кокорева К.Д.**, Касаткина Э.П., Самсонова Л.Н. Современные тенденции в терапии врожденного гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков: анализ серии клинических случаев. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020; 9(2): с.80-85.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

- от к.м.н., доцента кафедры детских болезней им. проф. И.М.Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГОУ высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России - **Скородок Юлии Леонидовны**

- от д.м.н., профессора кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России – **Малиевского Олега Артуровича**

- от д.м.н., доцента, заведующей кафедрой эндокринологии Педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, директора Российской детской клинической больницы, главного внештатного детского эндокринолога Центрального федерального округа Минздрава России и Департамента здравоохранения города Москвы – **Петрайкиной Елены Ефимовны**

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Кокоревой Кристины Дмитриевны.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в области клинической эндокринологии, по вопросам

диагностики и лечения детей с нарушениями полового развития. Выбор ведущей организации обусловлен тем, что она широко известна своими достижениями в медицинской науке и имеет все возможности определить научную и практическую ценность диссертации.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Болотовой Нины Викторовны являются следующие:

1. Конституциональная задержка роста и пубертата: особенности клиники и диагностики / Н. В. Болотова, Н. Ю. Филина, К. А. Чередникова, Н. В. Николаева, Е. П. Новикова, М. Г. Петрова, О.В. Нестеренко // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2022. – № 3. – С. 255-259. – DOI 10.26442/26586630.2022.3.201812
2. Нейроэндокринный контроль менструальной функции у девочек с различным метаболическим статусом / Н. В. Болотова, Н. Ю. Райгородская, Н. Ю. Филина, Е. М. Орешкина, М. С. Кудряян, Т.В. Степанова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 5. – С. 78-84. – DOI 10.14341/probl9854
3. Роль киспептина в нарушениях менструальной функции у девочек-подростков. Коррекция клинико-гормональных нарушений / Н. В. Болотова, С. В. Тимофеева., В. К. Поляков, А. П. Аверьянов, Э.Б. Попыхова, В.А. Коршунович // Доктор.Ру – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 13-19. – DOI 10.31550/1727-2378-2020-19-2-13-19
4. Показатели полового развития здоровых мальчиков в различные периоды гипофизарно-гонадной активности / Н. В. Болотова, Н. Ю. Райгородская, В. К. Поляков, Н. Б. Захарова, А. П. Аверьянов // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 6. – С. 91-97.
5. Диагностика врожденной патологии полового развития у мальчиков с двусторонним паховым крипторхизмом в период мини-пубертата / Н. В. Болотова, Н. Ю. Райгородская, М. Л.

Чехонацкая, В. К. Поляков, Л. Н. Седова, В. А. Сомова // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65. – № 4. – С. 236-242.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Володько Елены Анатольевны являются следующие:

1. Нарушение формирования пола, современное состояние проблемы (лекция) / Володько Е.А., Латышев О.Ю., Окулов А.Б., Бровин Д.Н., Киселева Е.В., Окминян Г.Ф., Сангаре К.Д., Аникиев А.В., Самсонова Л.Н. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2022. – Т. 18. – No 2. – С. 58-69. – DOI 10.33029/1816-2134-2022-18-2-58-69
2. Новая классификация гипоспадии у девочек в соответствии с современными понятиями о нарушении формирования пола и тактикой хирургической коррекции / Аникиев А.В., Окулов А.Б., Володько Е.А., Бровин Д.Н., Андреева Е.Н., Мокрышева Н.Г. // Акушерство и гинекология. – 2022. – No 7. – С. 88-95. – DOI 10.18565/aig.2022.7.88-95
3. Тканевой гоносомный мозаицизм у пациентов с нарушением формирования пола, связанным с аномалиями дифференцировки гонад / Опарина Н.В., Райгородская Н.Ю., Латышев О.Ю., Самсонова Л.Н., Володько Е.А., Суязова С.А., Черных В.Б. // Генетика. – 2021. – Т. 47. – No 11. – С. 1306-1317
4. Редкий вариант овотестикулярного нарушения формирования пола, диагностированный в связи с травматическим разрывом гонады у пациента с SRY-негативным кариотипом 46,XX (клинический случай) / Окулов А.Б., Володько Е.А., Латышев О.Ю., Годлевский Д.Н., Тимохович Е.В., Мираков К.К., Никитин К.С., Аникиев А.В. // Андрология и генитальная хирургия. – 2020. – Т. 21. – No 4. – С. 98-102. – DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-98-102
5. Дифференцированный подход к лечению гипоспадии у девочек / Аникиев А.В., Володько Е.А., Бровин Д.Н., Калинин Н.Ю., Туманян Г.Т., Окулов А.Б. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т. 18. No 4. С. 5-11. – DOI: 10.20953/1726-1678-

2019-4-5-11

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

1. Генетические причины стероидрезистентного нефротического синдрома / Милованова А.М., Ананьин П.В., Савостьянов К.В., Цыгин А.Н. // Педиатрия. Журнал им Г.Н. Сперанского – 2023.- Т.102, № 4. – С. 100-111.
2. Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов / Савостьянов К.В. // Информационные материалы. Научное издание – Москва: ООО "Полиграфист и издатель", 2022 – 452с.
3. Клинические и генетические особенности детей с синдромом Нунан, обусловленном мутациями гена RIT1 / Каверина В.Г., Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Савостьянов К.В. // Российский педиатрический журнал. - 2022. - Т. 25, - № 4. - С. 262.
4. Формирование мужской фертильности в онтогенезе / С. П. Яцык, А. О. Тарзян, А. А. Гусев // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 2. – С. 167-173.
5. Молекулярно-генетические особенности формирования рестриктивной кардиомиопатии у российских детей / Савостьянов К.В., Басаргина Е.Н., Рябова Е.Е., Пушков А.А., Жанин И.С., Басаргина Е.Ю., Алексеева А.Ю., Муравьёва Л.В., Гандаева Л.А., Фисенко А.П. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 10. – С.4590
6. Синдром холестаза у новорожденного ребенка с врожденным гипопитуитаризмом / Харитоновна Н.А., Бсаргина М.А., Евлоева Х.С. // Российский педиатрический журнал. – 2021. – Т. 24, № 2. – С 136-142.

Диссертационный совет отмечает, что на основании исследований, выполненных соискателем:

разработана научная концепция, позволяющая выявить ассоциации фенотип-генотип при врожденных формах гипогонадотропного гипогонадизма, базирующаяся на исследовании молекулярно-генетической структуры заболевания;

доказана роль патогенных и вероятно патогенных вариантных замен в генах *ANOS1*, *FGFR1*, *GNRHR* как самых часто встречающихся в когорте российских детей с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом;

предложен новый подход к инициации пубертата у детей с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом препаратами гонадотропинов;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

изучена молекулярно-генетическая структура врожденных форм гипогонадотропного гипогонадизма в когорте российских подростков с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом,

Применительно к проблематике диссертации **результативно использован** метод массового параллельного секвенирования следующего поколения (NGS) с применением панели «Гипогонадотропный гипогонадизм»,

установлена частота полной, неполной и реверсивной форм заболевания и сопутствующих особенностей фенотипа при врожденном изолированном гипогонадотропном гипогонадизме,

проведена оценка размеров обонятельных луковиц и наличия корреляции между данными параметрами и обонятельной функцией у детей с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом.

Диссертационная работа Кокоревой К.Д. значительно расширяет современные представления о данной проблематике и может служить основой для дальнейших фундаментальных и клинических исследований по

указанной тематике на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и других научно-исследовательских организаций.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что на основании положений диссертации:

разработан и внедрен эффективный метод инициации пубертата у мальчиков с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом;

определен приоритетный метод цитогенетической диагностики у пациентов с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом и ихтиозом;

представлены методические рекомендации по оценке обоняния посредством ольфактометрии всем пациентам с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом вне зависимости от наличия жалоб на нарушения обоняния.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования с учетом целей и задач работы, использованием достаточного клинического материала, полнотой клинико-лабораторного обследования пациентов, применением современных методов лабораторно-инструментальной диагностики, а также использованием релевантных методов статистической обработки данных.

Личный вклад соискателя

состоит в его непосредственном участии в планировании дизайна исследования, выполнении анализа данных литературы; формирования выборки пациентов и оценки клинического материала; проведения ольфактометрического исследования; обработки, анализа и интерпретации

данных. Соискателем осуществлялись систематизация и анализ результатов исследования; подготовка и изложение результатов в виде публикаций, научных докладов, текста диссертации и автореферата, выводов и практических рекомендаций. Соискателем выполнена подготовка и представление устных и постерных докладов по результатам исследования на научных конференциях. Подготовка основных публикаций по проведенному диссертационному исследованию, в том числе написанных в соавторстве, представляет результат преимущественно личного вклада диссертанта.

В диссертации Кокоревой Кристины Дмитриевны на тему: «Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность» соблюдены критерии, установленные «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями и дополнениями 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, от 18.03.2023 г. № 415. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной изучению вопросов диагностики и лечения детей с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом, что имеет важное значение для развития эндокринологии. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 21 декабря 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития эндокринологии присудить Кокоревой Кристине Дмитриевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 25 доктора наук по специальности

рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 31 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 25, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель

диссертационного совета,

академик РАН

Иван Иванович Дедов

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Наталья Валентиновна Мазурин

«22» декабря 2023 г.