

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор



ФГАУ «НИИЦ здоровья детей»

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Фисенко А.П.

» Ирина 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НИИЦ здоровья детей» Минздрава России) о научно-практической значимости диссертации **Хабибуллиной Дины Альбертовны «Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие: клинические характеристики и молекулярно-генетическая гетерогенность», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)**

Актуальность темы диссертационной работы

В подавляющем числе случаев (в 90% у девочек и в 25-60% у мальчиков) генез гонадотропинзависимого преждевременного полового развития (ППР) остается неясным и обозначается как «идиопатическое». Частота ППР составляет 1:5000-10000, значительно преобладая среди девочек. По данным международной литературы до 27,5% случаев гонадотропинзависимого ППР являются семейными вариантами, что позволяет предполагать генетически детерминированный характер наследования. Доказательства влияния генетических факторов неоспоримы, о

чем свидетельствует сходство сроков полового созревания у монозиготных близнецов, а также детей и их родителей, продемонстрированные по результатам многочисленных зарубежных исследований.

Исследования, посвященные поиску генетических механизмов, модулирующих сроки полового созревания, являются очень актуальными. К настоящему времени идентифицировано несколько десятков генов, регулирующих работу гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГТГО) и взаимосвязанных с фенотипом ППР. Тем не менее, наиболее изученными моногенными причинами ППР являются различные варианты замены в генах кисспептинового пути (*KISS1* и *KISS1R*), *MKRN3* и *DLK1*, идентифицированные у пациентов как с семейными, так и спорадическими случаями заболевания. Идентификация генетической основы заболевания является важной в вопросах медико-генетического консультирования семей, выделения групп риска по развитию ППР и своевременного назначения патогенетической терапии. Работы, посвященные поиску генетических причин ППР среди российских детей, крайне ограничены и представлены единичными описаниями клинических случаев.

Поскольку ППР связано с неудовлетворительным ростовым прогнозом и психосоциальной дезадаптацией детей, своевременное назначение патогенетической терапии препаратами пролонгированных аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) является крайне важным. В настоящее время возможно назначение аналогов ГнРГ в дозах 3,75 мг (с введением 1 раз в 28 дней) или 11,25 мг (с введением 1 раз в 90 дней). Вопрос о выборе оптимальной дозы и режима введения является дискуссионным. Отечественные исследования по сравнительной эффективности данных режимов терапии ограничены.

Таким образом, все вышеизложенное определяет научную и практическую актуальность диссертационной работы Хабибуллиной Д.А.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

По результатам проведенного исследования определена частота семейных вариантов идиопатического гонадотропинзависимого ППР у детей в РФ. Впервые на большой выборке детей с идиопатическим гонадотропинзависимым ППР проведено молекулярно-генетическое исследование методом next generation sequencing, позволившее изучить генетическую основу заболевания.

Приведены результаты исследования по генотип-фенотической ассоциации, а также характерные клинико-лабораторные характеристики пациенток с синдромом Темпл, что позволило продемонстрировать дифференциально-диагностический поиск и приоритетный метод молекулярно-генетической верификации синдрома у детей с ППР и наличием специфичных фенотипических особенностей. Одна из частей диссертационной работы Хабибуллиной Д.А. посвящена сравнительной оценке эффективности различных режимов терапии ППР, которая позволила продемонстрировать сопоставимую эффективность и безопасность обоих методов лечения.

Значимость результатов исследования для дальнейшего развития отрасли

В ходе представленной диссертационной работы изучена молекулярно-генетическая структура идиопатических форм гонадотропинзависимого ППР у детей в РФ. Выявлены гены, изменения нуклеотидных последовательностей в которых ассоциированы с развитием заболевания как при семейных, так и при спорадических случаях заболевания, что позволит персонифицировать план наблюдения в будущих поколениях.

Детальная оценка данных анамнеза и фенотипических особенностей позволила продемонстрировать эффективность диагностики синдрома Темпл путем исследования 14 хромосомы методом хромосомного-микроматричного

анализа (ХМА). Установлено, что терапия пролонгированными аналогами ГнРГ как в виде ежемесячных, так и в виде ежеквартальных инъекций обладают сопоставимой эффективностью и безопасностью. Сокращение частоты инъекций позволят повысить приверженность пациентов к лечению и достичь лучших терапевтических результатов.

Таким образом, данное исследование обладает достаточно высокой научной и практической значимостью.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Учитывая научную и клиническую значимость диссертационной работы, полученные данные могут послужить основой для дальнейших фундаментальных и клинических исследований по указанной тематике на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, так и в других научно-исследовательских организациях.

Полученные данные о частоте семейных форм преждевременного полового развития, а также о молекулярно-генетической гетерогенности позволят определять показания к молекулярно-генетическому тестированию, что является важным для медико-генетического консультирования семей, выделения групп риска по развитию заболевания с последующим своевременным обследованием и назначением патогенетической терапии.

Результаты, выводы и практические рекомендации применяются сотрудниками Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и могут быть рекомендованы в других медицинских учреждениях, оказывающих помощь детям с преждевременным половым развитием.

Полученные результаты и основные положения диссертации можно рекомендовать к внедрению в педагогический процесс для ординаторов, аспирантов и врачей, проходящих курсы повышения квалификации по специальности «Детская эндокринология».

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

Достоверность изложенных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждена достаточной по объему выборкой ($n=102$), что подтверждает ее репрезентативность, проведением комплексного клинико-лабораторного, инструментального и молекулярно-генетического обследования, детальным изучением данных литературы, включая наиболее актуальные и релевантные исследования последних лет, согласованностью результатов с известными отечественными и зарубежными исследованиями, а также применением методов исследования с доказанной эффективностью. Используются адекватные задачам методы статического анализа данных.

Автором четко сформулирована цель и задачи, которые были решены при выполнении работы. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, аргументированы и закономерно вытекают из представленных результатов исследования.

По теме диссертационной работы опубликовано 11 работ, из них 2 полнотекстовых оригинальных исследования, опубликованных журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 3 публикации в сборниках зарубежных конференций, 6 – в сборниках российских конференций.

Содержание работы и выносимые на защиту результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки). Объем и структура диссертации соответствует всем требованиям, предъявляемым к исследованиям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Автореферат Хабибуллиной Д.А. соответствует основным положениям диссертации, отражая актуальность темы, цель и задачи исследования, научную новизну, основные результаты, выводы и практические рекомендации. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата и диссертации не имеется.

Заключение

Диссертационная работа Хабибуллиной Дины Альбертовны на тему «Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие: клинические характеристики и молекулярно-генетическая гетерогенность» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача по определению клинических особенностей и молекулярно-генетической основы идиопатического гонадотропинзависимого преждевременного полового развития у детей. По своей актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Хабибуллиной Дины Альбертовны на тему «Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие: клинические характеристики и молекулярно-генетическая гетерогенность», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки), соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук согласно пунктам 9-14 «Положение о присуждении ученых 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, Хабибуллина Дина Альбертовна, достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Хабибуллиной Д.А. обсужден и утвержден на совместном заседании проблемной комиссии по специальности «Педиатрия» с привлечением врачей-эндокринологов, протокол №77 от 04 июля 2024 года.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий нефрологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Цыгин Алексей Николаевич

Даю согласие на обработку моих персональных данных

« 5 » июля 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Цыгина А.Н. заверяю

Ученый секретарь ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская И.В.

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Бржезинская Любовь Борисовна

Даю согласие на обработку моих персональных данных

« 5 » июля 2024 г.

Подпись кандидата медицинских наук Бржезинской Л.Б. заверяю

Ученый секретарь ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская И.В.

Контактная информация:

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

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1

Телефон: +7 (495) 967-14-20

E-mail: director@nczd.ru

Web-сайт: <https://nczd.ru/>