

**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 26.09.2024 г. №250

**О присуждении Хабибуллиной Дине Альбертовне, гражданке
Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.**

Диссертация «Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие: клинические характеристики и молекулярно-генетическая гетерогенность» по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) принята к защите 20.06.2024 г. (протокол № 246/1) 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 Хабибуллина Дина Альбертовна, 1995 года рождения, в 2019 году окончила «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности Педиатрия. С 2019 по 2021 год проходила обучение в клинической ординатуре по специальности «Детская эндокринология», далее с 2021 по 2024 год – в аспирантуре ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России.

С 2022 года работает врачом – детским эндокринологом общеклинического отделения и ассистентом аккредитационно-симуляционного центра ФГБУ

«НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

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

Научный руководитель: Безлепкина Ольга Борисовна, доктор медицинских наук, заместитель директора Центра - директор Института детской эндокринологии.

Официальные оппоненты:

- Райгородская Надежда Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

- Никитина Ирина Леоровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, заведующий научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии Института эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы на диссертацию.

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

1. Постановка генетического диагноза влияет на назначение терапии и дальнейшее наблюдение семьи?

Генетическая верификация диагноза является неотъемлемой частью медико-генетического консультирования семей, которое позволяет определять

группы риска по развитию заболевания, в том числе в будущих поколениях, персонифицировать план наблюдения за членами семьи и своевременно назначить терапию при необходимости.

При развитии ППР вне зависимости от наличия или отсутствия генетического дефекта терапевтическая тактика не меняется – пациентам назначаются пролонгированные аналоги ГнРГ, поскольку основной целью лечения является предотвращение прогрессии полового развития и улучшение ростового прогноза.

При проведении нашего исследования у sibсов пациентов из трех семей удалось диагностировать заболевание на ранней стадии и вовремя инициировать терапию.

2. Среди пациентов, включенных в исследование, были случаи, когда терапия аналогами ГнРГ не назначалась?

Тринадцать пациенткам терапия не назначалась, поскольку на момент первичного обследования у девочек уже манифестировало менархе, при этом медиана возраста начала менархе составила 7 лет.

В рамках дискуссии в отзыве Никитиной И.Л. были обсуждены следующие вопросы:

1. Проводилось ли молекулярно-генетическое обследование родителей и в каких случаях это было наиболее целесообразно?

Наиболее целесообразным было обследование родителей при обнаружении у пациентов редких вариантов в генах-кандидатах, ассоциированных с регуляцией работы гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и потенциально с фенотипом заболевания, для уточнения клинической значимости выявленных изменений.

В нашей работе обследование родителей проводилось, но, по ряду причин, образцы крови членов семьи были доступны только в половине случаев.

2. Имели ли место, и у какого количества пациентов, избыточная масса тела и ожирение, и были ли этнические различия среди включенных в исследование детей?

Избыточная масса тела отмечалась у двух пациенток с синдромом Темпл,

для которых избыточный вес является характерным симптомом. У остальных детей показатели веса и индекса массы тела находились в норме.

Этнических различий в исследуемой выборке не было обнаружено.

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

В положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, заведующим нефрологическим отделением Цыгиным Алексеем Николаевичем, и Бржезинской Любовью Борисовной, кандидатом медицинских наук, старшим научным сотрудником, отражены научно-практическая ценность работы, обоснованность и достоверность результатов диссертационного исследования. Подчеркивается несомненная новизна научной работы, которая определяется тем, что впервые на большой выборке детей с идиопатическим гонадотропинзависимым преждевременным половым развитием проведено молекулярно-генетическое исследование методом next generation sequencing (NGS), позволившее изучить генетическую основу заболевания. С учетом научной и практической значимости данная диссертационная работа послужит основой для дальнейших научных исследований в области эндокринологии на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, а также других научно-исследовательских организациях. Результаты диссертации могут быть рекомендованы для использования в практическом здравоохранении.

Соискатель имеет 13 работ по теме диссертации, в том числе 2 статьи по результатам исследования в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ. Работы посвящены изучению молекулярно-генетической основы идиопатического гонадотропинзависимого преждевременного полового развития, а также клинических особенностей при семейных, спорадических и генетически верифицированных случаях заболевания.

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.

Общий объем научных изданий составляет 6,7 печатных листа, наиболее значимыми работами являются:

1. **Хабибуллина Д.А., Колодкина А.А., Визеров Т.В., Зубкова Н.А., Безлепкина О.Б.** Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие: молекулярно-генетические и клинические характеристики. Проблемы Эндокринологии 2023;69(2):58-66.

2. **Хабибуллина Д.А., Колодкина А.А., Визеров Т.В., Зубкова Н.А., Безлепкина О.Б.** Генетические аспекты и клинические характеристики наследственных форм гонадотропинзависимого преждевременного полового развития // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2023. Т. 19, № 3. С. 74–85.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. От д.м.н., профессора кафедры госпитальной педиатрии ФГБУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России – Малиевского Олега Артуровича.

2. От д.м.н., профессора, заведующей кафедрой педиатрии ФГБУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России – Малявской Светланы Ивановны

3. От к.м.н., доцента кафедры эндокринологии ФГБУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России – Шайдуллиной Марии Рустемовны.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Хабибуллиной Дины Альбертовны.

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 Райгородской Надежды Юрьевны являются следующие:

1. Райгородская Н.Ю., Болотова Н.В., Чехонацкая М.Л., Поляков В.К., Седова Л.Н., Сомова В.А. Диагностика врожденной патологии полового развития у мальчиков с двусторонним паховым крипторхизмом в период мини-пубертата. Проблемы Эндокринологии. 2019;65(4):236-242.

2. 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.

3. Райгородская Н.Ю., Болотова Н.В., Чехонацкая М.Л., Краснова Е.И., Дронова Е.Г. Особенности мини-пубертата у девочки в возрасте 3 месяцев с врожденной дисфункцией коры надпочечников. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(1): 95–99.

4. 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.

5. Орешкина Е.М., Болотова Н.В., Пылаев Т.Е., Аверьянов А.П., Райгородская Н.Ю. Гормональные и генетические причины развития изолированного крипторхизма // Проблемы эндокринологии. — 2023. — Т. 69. — №5. — С. 99-106.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Никитиной Ирины Леоровны являются следующие:

1. Никитина И.Л., Саракаева Л.Р., Костарева А.А., Кудряшова Е.К.

Клиническая гетерогенность и молекулярно-генетические причины в когорте пациентов с нарушением формирования пола // Педиатрия. Consilium Medicum. - 2021. - №2. - С. 194-202.

2. Лискина А.С., Зазерская И.Е., Антошина Т.И., Сафиуллина С.Р., Джамиева Ш.А., Никитина И.Л. К вопросу о характеристике менструального цикла у девочек-подростков с ожирением // Педиатрия. Consilium Medicum. - 2022. - №3. - С. 249-254.

3. Лискина А.С., Васильева Е.Ю., Зазерская И.Е., Никитина И.Л. Кисспептиновый сигналинг при нарушении менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. Трансляционная медицина. 2023;10(3):154-165.

4. Никитина И.Л., Саракеева Л.Р., Костарева А.А., Кудряшова Е.К. Аналоги кисспептина в фармакотерапии гипогонадизма / А. А. Байрамов, П. Д. Шабанов, И. Л. Никитина, Ю. Н. Юхлина, А. О. Зеленер // Experimental and clinical pharmacology. 2023. Т. 86, № 11S. С. 12а.

5. Никитина ИЛ, Лискина АС, Кельмансон ИА, Купцова ПН. Ожирение и нарушения менструального цикла у девочек-подростков: есть ли взаимное влияние? Медицинский совет. 2024;18(1):144–151.

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

1. Генетические причины стероидрезистентного нефротического синдрома / Милованова А.М., Анашкин 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 Нуна, 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. 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., Муравьева Л.В., Гандаева Л.А., Фисенко А.П. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 10. – С.4590.

5. Соловьева Ю. В. Медико-социальные проблемы репродуктивного здоровья современных школьниц // Российский вестник гигиены. 2023. №1. С. 23–27.

6. Клинические, молекулярно-генетические и географические характеристики нефрокальциноза у детей, проживающих на территории российской федерации/ Николаева Р.А., Ананьин П.В., Вашурина Т.В., Зробок О.И., Пушков А.А., Савостьянов К.В., Цыгин А.Н. // Российский педиатрический журнал. - 2022. - Т. 25, - № 4. - С. 276.

7. Фенотипическая гетерогенность синдрома Барттера/ Вашурина Т.В., Зробок О.И., Ананьин П.В., Пушков А.А., Милованова А.М., Комарова О.В., Тимофеева А.Г., Дмитриенко С.В., Ряпосова А.Б., Агаронян А.Г., Савостьянов К.В., Фисенко А.П., Цыгин А.Н. // Нефрология и диализ. - 2022. - Т. 24, - № 1. - С. 62-71.

8. Несовершенный остеогенез, тип VIII. Первое в России описание редкого случая. Актуальность молекулярно-генетического обследования/ Игнатович О.Н., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Цыгин А.Н., Фисенко А.П. // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16, № 4. – С.141-147

9. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа / Бржезинская Л.Б., Фролова Е.Б., Анушенко А.А., Мовсисян Г.Б. // Российский педиатрический журнал. - 2020. - Т. 23, - № 6. - С. 393.

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

разработана научная концепция, раскрывающая молекулярно-генетические механизмы гонадотропинзависимого преждевременного полового развития при семейных и спорадических случаях заболевания;

предложен новый подход к персонифицированному наблюдению за пациентами с преждевременным половым развитием, основанный на характере наследования и молекулярно-генетических особенностях заболевания;

доказана перспективность использования различных режимов терапии гонадотропинзависимого преждевременного полового развития пролонгированными аналогами гонадотропин-рилизинг гормонов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

впервые в Российской Федерации на большой выборке детей с идиопатическим преждевременным половым развитием **изучена** молекулярно-генетическая основа заболевания, выявлены ранее не описанные изменения,

доказана высокая частота семейных форм в структуре гонадотропинзависимого преждевременного полового развития у детей,

применительно к проблематике диссертации **результативно использовано** молекулярно-генетическое исследование методом массового параллельного секвенирования следующего поколения (NGS), в том числе полноэкзомное секвенирование,

изложены доказательства сопоставимой эффективности и безопасности возможных режимов терапии преждевременного полового развития пролонгированными аналогами гонадотропин-рилизинг гормона, основанные на их сравнительной оценке.

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

разработаны и внедрены рекомендации по верификации молекулярно-генетической причины гонадотропинзависимого преждевременного полового развития у детей,

определен приоритетный метод молекулярно-генетической диагностики у пациентов с подозрением на синдром Темпл,

представлен и обоснован персонализированный подход к проведению молекулярно-генетического исследования при гонадотропинзависимом преждевременном половом развитии в рамках семейного генетического консультирования.

Диссертационная работа Хабибуллиной Д.А. значительно расширяет современные представления об этиологии идиопатического гонадотропинзависимого преждевременного полового развития у детей и может служить основой для дальнейших фундаментальных и прикладных работ по указанной тематике как на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, так и других научно-исследовательских организаций.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования, достаточным объемом репрезентативной выборки, полнотой и современностью клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов, а также использованием современных методов статистической обработки данных.

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии в планировании дизайна исследования, а также его выполнении на всех этапах, включая: анализ данных литературы, формирование выборки пациентов, клиническую работу с пациентами, организации лабораторных и инструментальных исследований, обработку полученных данных, анализ и интерпретацию результатов исследования. Соискателем осуществлялись систематизация и изложение результатов в виде публикаций, научных устных и постерных докладов, разработке клинических рекомендаций, текста диссертации и автореферата, выводов и практических рекомендаций. Подготовка основных публикаций по проведенному диссертационному исследованию, в том числе написанных в соавторстве, представляет результат преимущественно личного вклада диссертанта.

Диссертация Хабибуллиной Дины Альбертовны на тему «Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие: клинические характеристики и молекулярно-генетическая гетерогенность», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями и дополнениями, утвержденными Постановлениями Правительства РФ. Диссертация является

законченной научно-квалификационной работой, посвященной вопросам молекулярно-генетической основы, особенностей наследования и способам эффективного лечения гонадотропинзависимого преждевременного полового развития у детей, 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 26 сентября 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития эндокринологии присудить Хабибуллиной Дине Альбертовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человека, из них 22 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 22, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета

Академик РАН



Иван Иванович Дедов
Иван Иванович Дедов

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Мазурина Наталья Валентиновна

Мазурина Наталья Валентиновна

«26» сентября 2024 г.