

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
Д 208.126.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ  
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

аттестационное дело №\_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 06.06.2019 г. № 173

**О присуждении Каревой Марии Андреевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.**

Диссертация «Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья», по специальности 14.01.02 – эндокринология принята к защите 04.03.2019 года, протокол № 167/2 диссертационным советом Д 208.126.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117036, г. Москва, улица Дмитрия Ульянова, 11, Приказ Рособрнадзора 21.12.2009 г. № 2260-2851.

Соискатель Карева Мария Андреевна, 1972 года рождения, в 1996 году окончила педиатрический факультет Российского Государственного Медицинского Университета (в настоящее время Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации) по специальности «педиатрия». В период подготовки диссертации соискатель Карева Мария Андреевна работала научным сотрудником, затем старшим научным сотрудником и затем заведующей детским отделением опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ "НМИЦ

"эндокринологии" Минздрава России. В настоящее время является заведующей детским отделением опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России.

Диссертация выполнена в Институте детской эндокринологии ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России.

**Научный консультант:** Петеркова Валентина Александровна  
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель  
Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава  
России

**Официальные оппоненты:**

Куцев Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующий кафедрой молекулярной и клеточной генетики Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Башнина Елена Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Барабанова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Малиевский Олег Артурович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанным Болотовой Ниной Викторовной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского, указала, что диссертационная работа Каревой Марии Андреевны на тему: «Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья» представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности эндокринология (14.01.02), является законченной научно-квалификационной работой, в которой решается научная проблема эндокринологии – эффективной диагностики и лечения врожденной дисфункции коры надпочечников на протяжении всего периода детства от рождения до достижения репродуктивного возраста.

Соискатель имеет 37 работ по теме диссертации, из них в отечественной литературе 31, в иностранных журналах – 6, в рецензируемых журналах, рекомендованных для опубликования основных результатов диссертационных работ – 12 публикаций. Публикации отражают содержание и основные положения диссертации. Научные разделы работ, отражающие результаты исследования, полностью подготовлены автором.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей / В.А. Петеркова, Т.В. Семичева, М.А. Карева, Э.С. Кузнецова, И.С. Яровая // Пособие для врачей – Москва, 2003.
2. The spectrum of CYP21 gene mutations in patients with congenital adrenal hyperplasia of Russian Federation» M.A. Kareva, I.V. Orlovski, E.I. Bateneva, D.A. Akzhigitova, L.A. Loskutova, V.S. Ivoilov, E.S. Kuznetsova,

- T.V. Semitcheva, V.A. Peterkova // Hormone research in paediatrics – 2003 - vol. 80, Suppl. 2.
3. Молекулярная диагностика классических форм врожденной дисфункции коры надпочечников (дефицит стероид-21-гидроксилазы) методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции / И.И. Дедов, И.В. Орловский, М.А. Карева, Л.И. Лоскутова, Е.И. Батенева, Т.В. Семичева, В.А. Петеркова //Молекулярная медицина - 2004 - №2 – С. 60-65.
  4. Epidemiology and genetics of 21-hydroxylase deficiency / M.A. Kareva, D. Akjigitova, S.A. Prokofiev, T.V. Semicheva, V.A. Peterkova // Hormone research in paediatrics - 2004 - vol. 62, Suppl. 2.
  5. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии // Москва: Универсум паблишинг -2006 – Т.600.
  6. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников у девочек-подростков / Е.В. Панфилова, М.А. Карева, Г.С. Колесникова, И.С. Яровая, О.Н. Иванова, Т.М. Атаманова, С.А. Прокофьев, Т.В. Семичева, П.М. Рубцов, В.А. Петеркова // Проблемы эндокринологии - 2006 - Т. 52 – №. 5. – С. 26-31.
  7. Синдром гиперандрогении у девочек пубертатного возраста / Богданова П.С., Карева М.А. // Проблемы эндокринологии – 2010 - №6 – С. 48-54.
  8. Справочник детского эндокринолога / И.И. Дедов, В.А. Петеркова, Т.Ю. Ширяева, О.Б. Безлепкина, М.А. Карева, Т.Л. Кураева, Е.В. Нагаева, Е.М. Орлова, Н.А. Стребкова – М: Литтера, - 2011 – 528 с.
  9. Актуальные вопросы неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников / Карева М.А., Петеркова В.А. //Сборник тезисов Всерос. конф. педиатров-эндокринологов «Достижения эндокринологии - здоровью детей» - М., 2011 – С. 4-6.
  10. Эпидемиология и генетика адреногенитального синдрома / Карева М. А. и др. //Медицинская генетика. – 2013. – Т. 12. – №. 10. – С. 7-11.
  11. The variability of mutations in patients with 21-hydroxylase deficiency in some ethnic populations resident of the Russian Federation / S. Blokh, M. Kareva, O. Ivanova, O. Malievsky, G. Chistousova, I. Kostrova, O. Kunaeva // Hormone research in paediatrics - 2013 - vol. 80, Suppl. 1: 200.

12. Reduced uterus body length in girls with congenital adrenal hyperplasia (CAH) / I. Kopylova, I. Yarovaya, T. Glybyna, M. Kareva // Hormone research in paediatrics - 2013 - vol. 80, Suppl. 1: 204.
13. Федеральные клинические рекомендации - протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте / Карева М.А., Чугунов И.С. // Проблемы эндокринологии. - 2014 – Т. 60. – №. 2 - С. 42-50.
14. Эстрогенизация наружных половых органов у девочек дисфункцией коры надпочечников в период пубертата/ И.В. Копылова, С.П. Блох, М.А. Карева, И.С. Яровая, Е.А. Руднева, М.Б. Гарунова, Е.В. Сибирская, Т.М. Глыбина //Проблемы репродукции. – 2014. – №. 2. – С. 35-42.
15. Экспрессия эстрогеновых и андрогеновых рецепторов в тканях наружных половых органов у девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников/ И.В. Копылова, В.Ю. Сысоева, Т.М. Глыбина, М.А. Карева // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – №. 6 – С. 14-20.
16. Развитие эктопической надпочечниковой ткани в яичках (TART) у детей и подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников / И.С. Чугунов, Т.В. Солдатова, А.В. Воронцов, В.П. Владимирова, С.В. Боголюбов, Е.М. Орлова, М.А. Карева //Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61. – №. 3 - С.: 9-15.
17. Состояние клеток Сертоли у детей и подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы)/ И.С. Чугунов, А.В. Ильин, С.В. Боголюбов, Э.С. Кузнецова, Е.М. Орлова, М.А. Карева //Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61. – №. 4 - С. 17-23.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

- 1). Валеевой Фариды Вадутовны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- 2). Шапкиной Любови Александровны, доктора медицинских наук, профессора Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Главного детского эндокринолога Дальневосточного Федерального округа.

3). Кияева Алексея Васильевича, доктора медицинских наук, доцента кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФПК и ПП Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Главного внештатного детского специалиста - эндокринолога Минздрава России по Уральскому Федеральному округу.

4). Коваленко Татьяны Викторовны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

5). Петряйкиной Елены Ефимовны, доктора медицинских наук, профессора кафедры доказательной медицины Медицинского института Российского университета дружбы народов, главного врача Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», главного внештатного специалиста – детского эндокринолога Департамента здравоохранения города Москвы.

Отзывы положительные, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертации Каревой М.А., замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их компетентностью в области детской эндокринологии и медицинской генетики, в том числе в проблеме диагностики и лечения врожденной дисфункции коры надпочечников.

**Диссертационный совет отмечает**, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая концепция генетической диагностики врожденной дисфункции коры надпочечников у детей, предложены новые подходы к лечению и наблюдению за пациентами с данной патологией и пути профилактики инфертильности при классических формах врожденной дисфункции коры надпочечников.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что введены положения, которые значимо расширяют знания об эпидемиологии, генетических основах и клинических вариантах течения врожденной дисфункции коры надпочечников у детей. Впервые в России определены доминирующие патогенные мутации в разных этнических группах, что вносит вклад в развитие эпидемиологической генетики населения России. Предложена новая теория об эмбриональном развитии рецепторного аппарата стероид-чувствительных тканей половой системы у плодов женского пола в условии пренатальной гиперандрогении. Полученные результаты молекулярно-генетических исследований расширяют представление о сложной структурной организации генетического локуса короткого плеча 6 хромосомы.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается тем, что на основании положений, разработанных применительно к проблематике диссертации, созданы и успешно внедрены в практическое здравоохранение новые протоколы диагностики врожденной дисфункции коры надпочечников. Усовершенствованы методы пренатальной диагностики и проведена модернизация процедуры неонатального скрининга на основании доказанной значимости разных генетических методов исследования. В диссертационной работе охарактеризованы особенности соматического здоровья и становления пубертата у детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников, выявлены критические возрастные периоды течения заболевания и предложены пути модернизации терапии, что отражено в созданных алгоритмах ведения пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников.

Диссертационная работа Каревой М.А. может служить основой для дальнейших научных исследований в области изучения патогенетических механизмов влияния нарушений стероидогенеза на развитие половой системы в детском и подростковом возрасте.

**Оценка достоверности результатов исследования** выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается большим числом клинических наблюдений, включенных в исследование, длительным двадцатилетним периодом наблюдения и мониторингом течения заболевания на протяжении всего периода детства, методологически правильно спланированным дизайном исследования, современным высоким уровнем обследования и методов лабораторных исследований, в том числе генетических и имmunогистохимических. Полученные данные обработаны современным методом компьютерного анализа в соответствии с принципами медицинской статистики.

**Личный вклад соискателя** состоит в его непосредственном участии как в планировании, так и в выполнении исследования на всех этапах работы: анализ современных литературных источников, на основании которых написан обзор литературы, в разработке основной концепции и дизайна исследования; в наборе и обследовании пациентов для исследования; а также в осуществлении многолетнего наблюдения; формирования базы данных, в статистической обработке полученных данных, в анализе полученных результатов; в формулировке выводов и практических рекомендаций. Публикации по теме диссертации являются результатом научной деятельности автора.

В диссертации Каревой М.А. «Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья» соблюдены критерии, установленные пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых

степеней» с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положении о присуждении ученых степеней». Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной задачи - созданию персонализированного протокола диагностики, лечения и наблюдения за детьми с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников, имеющей значение для развития эндокринологии. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 06.06.2019г. диссертационный совет принял решение присудить Каревой Марии Андреевне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 23 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 31 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за – 23, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя диссертационного совета

Академик РАН

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук

Шестакова М.В.

Суркова Е.В.

Дата «7» июня 2019г.

