

**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 КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело №\_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 12.04.2018 г. № 157

**О присуждении Гребенниковой Татьяне Алексеевне, гражданке  
Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.**

Диссертационная работа «Эпигенетические механизмы нарушений костного ремоделирования при гиперкортицизме и акромегалии», по специальности 14.01.02 – эндокринология (медицинские науки) принята к защите 19.12.2017 года, протокол № 152/2 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 – Гребенникова Татьяна Алексеевна, 1992 года рождения. В 2014 году окончила Медицинский институт Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пензенский государственный университет» по специальности «лечебное дело». В настоящее время является научным сотрудником отделения нейроэндокринологии и остеопатии ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России.

Диссертация выполнена в отделении нейроэндокринологии и остеопатии ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России.

**Научный руководитель** – Белая Жанна Евгеньевна, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатии, доктор медицинских наук.

**Официальные оппоненты:**

- Древаль Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимировского»,
- Торопцова Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов с Центром профилактики остеопороза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), в своем положительном заключении, подписанном Романцовой Татьяной Ивановной, доктором медицинских наук, профессором, заместителем заведующего кафедрой эндокринологии №1 Сеченовского университета, указала, что диссертационная работа Гребенниковой Т.А. «Эпигенетические механизмы нарушений костного ремоделирования при гиперкортицизме и акромегалии» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по изучению особенностей патогенеза нарушений костного ремоделирования у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом и акромегалией, имеющей существенное значение для развития эндокринологии.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ по теме диссертации, из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных для опубликования основных результатов диссертационных работ и 1 статья в зарубежном журнале Osteoporosis International, представленном в Scopus и индексируемом в PubMed. В работах представлен обзор литературы по исследуемой проблеме, описаны используемые материалы и методы, изложены результаты исследования и их обсуждение; автор принимал непосредственное участие в подготовке публикаций.

1. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Эпигенетические аспекты остеопороза // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. - №3. – С. 28-36.
2. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Канонический Wnt/β-катенин сигнальный путь: от истории открытия до путей клинического применения // Терапевтический архив. - 2016. – Т. 88. - №10. – С. 74-81.
3. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Никитин А.Г., Бровкина О.И., Солодовников А.Г., Дзеранова Л.К., Мельниченко Г.А. Экспрессия микроРНК, регулирующих костное ремоделирование, в плазме крови у пациентов с акромегалией // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14. - №3. – С. 32-37.
4. Бровкина О.И., Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Ходырев Д.С., Григорьев А.Ю., Хандаева П.М., Кошкин Ф.А., Мельниченко Г.А., Никитин А.Г. Экспрессия генов, регулирующих остеогенез, в костной ткани пациентов с акромегалией и эндогенным гиперкортицизмом// Генетика. – 2017. – Т. 53. – №8. – С. 981-987.
5. Belya ZE, Grebennikova TA, Melnichenko GA, Nikitin AG, Solodovnikov AG, Brovkin OI, Grigoriev AU, Rozhinskaya LY, Dedov II. Effects of endogenous hypercortisolism on bone mRNA and microRNA expression in humans // Osteoporos International. – 2018. – Vol.29. - №1. – P. 211-221. doi: 10.1007/s00198-017-4241-7.

6. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А., Бровкина О.И., Никитин А.Г., Астафьева Л.И., Григорьев А.Ю., Дедов И.И. Эпигенетические аспекты нарушения костного ремоделирования при эндогенном гиперкортицизме // Сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием «Иновационные технологии в эндокринологии». – 2017.
  7. **Grebennikova TA**, Belya ZE, Melnichenko GA, Brovkina OI, Nikitin AG, Astaf'eva LI, Grigor'ev AYu, Dedov II. Effects of endogenous hypercortisolism on bone tissue mRNA levels relevant to bone metabolism // Osteoporosis International. – 2017. – Vol. 8 – p. 416.
  8. **Grebennikova T.**, Belya Zh., Melnichenko G., Brovkina O., Nikitin A., Astaf'eva L., Grigoriev A., Dedov I. Effects of acromegaly on bone tissue mRNA levels relevant to bone metabolism // Endocrine Abstracts. - 2017. – Vol.49. - EP.220.
  9. **Grebennikova T.**, Belya Zh., Melnichenko G., Nikitin A., Dedov I. Epigenetic aspects of bone metabolism regulation in patients with endogenous hypercortisolism // Problemy Endocrinologii. – 2017. – Vol. 63. - №1S. - C. 37.
  10. Belya Zh., **Grebennikova T.**, Nikitin A., Brovkina O., Solodovnikov A., Rozhinskaya L., Melnichenko G. Effects of Endogenous Hypercortisolism on bone specific microRNA in bone tissue samples of patients with Cushing's disease // J Bone Miner Res. – 2017. - Vol. 32. – Suppl. 1. Доступно 03.04.2018: <http://www.asbmri.org/education/AbstractDetail?aid=e5918830-ba04-4717-bef4-3705ad4ade50>
- На автореферат диссертации поступили отзывы:

- 1) Кароновой Татьяны Леонидовны, доктора медицинских наук, доцента кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- 2) Родионовой Светланы Семеновны, доктора медицинских наук, профессора, руководителя научно-клинического центра остеопороза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- 3) Баклаушева Владимира Павловича, доктора медицинских наук, заместителя генерального директора по научной работе и медицинским технологиям Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий федерального медико-биологического агентства России.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Гребенниковой Т.А.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован компетентностью данных специалистов в такой области эндокринологии как вторичный остеопороз вследствие эндокринных заболеваний, которой посвящено диссертационное исследование. Ведущая организация является одной из основных клиник, где осуществляют лечение нейроэндокринных заболеваний и вторичного остеопороза, а также проводят научные исследования, посвященные данной проблеме.

**Диссертационный совет отмечает**, что на основании выполненных соискателем исследований доказано негативное влияние глюкокортикоидов на формирование костной ткани. Разработана новая концепция развития вторичного остеопороза у пациентов с акромегалией. Предложены новые таргетные молекулы и потенциальные маркеры для диагностики и лечения костных осложнений эндогенного гиперкортицизма и акромегалии.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что изложен патогенез глюкокортикоидного остеопороза, основываясь на эпигенетических механизмах регуляции экспрессии генов, доказано существование

компенсаторных реакций со стороны костной ткани, направленных на поддержание остеобластогенеза. Раскрыт патогенез вторичного остеопороза вследствие акромегалии, что позволило опровергнуть имеющуюся ранее теорию повышенного костного ремоделирования в условиях избытка соматотропного гормона.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается тем, что в диссертационной работе разработаны новые подходы к лечению глюокортикоидного остеопороза вследствие эндогенного гиперкортицизма. Внесены изменения в алгоритм диагностики нарушений костного метаболизма при акромегалии. Представлены мишени для более эффективного терапевтического воздействия при вторичном остеопорозе.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила**, что диссертационная работа выполнена на достаточном количестве обследованных пациентов с учетом применения генетических методов исследования. Соискателем были использованы современные методы статистического анализа. Установлено отсутствие противоречий авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике.

**Личный вклад соискателя** состоит в участии на всех этапах подготовки диссертации. Выполнен анализ современной отечественной и зарубежной литературы, на базе которой составлен обзор литературы; разработка дизайна исследования; непосредственное участие в получении исходных данных: набор пациентов с использованием критериев включения и исключения; обследование пациентов и сбор первичного клинического материала; формирование базы данных; участие в проведении генетических методов исследования; статистическая обработка полученных данных; анализ и оценка полученных результатов; формирование выводов и практических рекомендаций. В публикациях, в том числе написанных в соавторстве, изложены основные результаты исследования, публикации подготовлены диссертантом лично.

В диссертации Гребенниковой Т.А. «Эпигенетические механизмы нарушений костного ремоделирования при гиперкортицизме и акромегалии»

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 научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по изучению патогенеза вторичного остеопороза вследствие эндогенного гиперкортицизма и акромегалии, имеющей значение для развития эндокринологии и практического здравоохранения. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 12 апреля 2018 года диссертационный совет принял решение присудить Гребенниковой Татьяне Алексеевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 28 человек, из них 28 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 25, против – 2, недействительных бюллетеней – 1.

Заместитель председателя диссертационного совета  
академик РАН

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук



Шестакова Марина Владимировна

Суркова Елена Викторовна

13.04.2018 г.