

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 19/12/2019 № 182

О присуждении Меликян Марии Арменаковне, гражданке
Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические особенности и персонализированное лечение», по специальности 14.01.02 – эндокринология принята к защите 20.06.2019 года, протокол № 174/2 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 Меликян Мария Арменаковна, 1983 года рождения, в 2006 г окончила Лечебный факультет Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова (в настоящее время Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации) по специальности лечебное дело. В период подготовки диссертации соискатель Меликян Мария Арменаковна работала врачом детским эндокринологом

Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Генетические варианты и клинический полиморфизм органического гиперинсулинизма у детей» защитила в 2012 году, в диссертационном совете, созданном на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

С 2014г и по настоящее время работает ведущим научным сотрудником отделения 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

Башнина Елена Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.М. Мечникова» Минздрава России,

Михайлова Светлана Витальевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением медицинской генетики российской детской клинической больницы, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.Н. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Иванов Дмитрий Олегович, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный неонатолог Минздрава России, ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Минздрава России,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения России в своем положительном заключении, подписанном Романцовой Татьяной Ивановной, доктором медицинских наук, профессором кафедры эндокринологии №1 ФГАОУ Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России, указала, что диссертационная работа Меликян Марии Арменаковны на тему: «Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические особенности и персонализированное лечение» 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 врожденного гиперинсулинизма у детей.

Соискатель имеет 30 работ по теме диссертации, из них в отечественной литературе 15, в иностранных журналах – 15, в рецензируемых журналах, рекомендованных для опубликования основных результатов диссертационных работ – 13 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) Врожденный гиперинсулинизм: диагностика и лечение/ М.А. Меликян, Е.Е. Петряйкина, В.Л. Фомина, И.Г. Рыбкина, И.В. Гаряева, Е.А. Пронина, Т.Д. Михайлова, И.Э. Волков, Ю.В. Аверьянова, И.Г. Коломина, В.А. Петеркова //Журнал Педиатрия 2011, том 90/ №1/ стр 59-65
- 2) Врожденный гиперинсулинизм. Результаты молекулярно-генетических исследований в российской популяции/ Меликян М.А.; Карева М.А.; Петряйкина Е.Е., Волков И.Э., Аверьянова Ю.В., Коломина И.Г., Гуревич Л.Е.,

Петеркова В.А., Brusgaard K., Christesen H, Дедов И.И// Журнал Проблемы Эндокринологии -2012-№ 2, стр 3-7.

- 3) Неврологические пароксизмальные нарушения у детей с гипогликемией на фоне врожденного гиперинсулинизма: полиморфизм клинических проявлений/ Щедеркина Инна Олеговна, Меликян Мария Арменаковна, Заваденко Александра Николаевна, Козлова Елизавета Викторовна, Заваденко Николай Николаевич.// Эпилепсия и пароксизмальные состояния, vol. 7, no. 2, 2015, pp. 49-58.
- 4) Postprandial hyperinsulinaemic hypoglycaemia/ Maria Güemes, Maria Melikyan, Senthil Senniappan, Khalid Hussain// J Pediatr Endocrinol Metab. 2016 Aug 1;29(8):915-22.
- 5) Both Low Blood Glucose and Insufficient Treatment Confer Risk of Neurodevelopmental Impairment in Congenital Hyperinsulinism: A Multinational Cohort Study/ Helleskov A, Melikyan M, Globa E, Shcherderkina I, Poertner F, Larsen AM, Filipsen K, Brusgaard K, Christiansen CD, Hansen LK, Christesen HT// Frontiers in endocrinology vol. 8 156. 10 Jul. 2017, doi:10.3389/fendo.2017.00156
- 6) ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА при врожденном гиперинсулинизме/ Губаева Д.Н., Меликян М.А., Рыжкова Д.В., Никитина И.Л.// REJR 2017; 7(3):144-152.
- 7) Семейный случай врожденного гиперинсулинизма, ассоциированного с мутацией в гене GLUD1/ М.А. Меликян, А.Н. Тюльпаков, М.А. Карева// Проблемы эндокринологии Том 63, № 3 (2017)
- 8) Синдром аутоиммунитета к инсулину — редкая причина развития гипогликемического синдрома. Клинический случай синдрома в педиатрической практике/ Е.С. Кузнецова, О.В. Пилипенко, М.А. Меликян// Проблемы эндокринологии Том 63, № 3 (2017)
- 9) 18F-DOPA PET/CT and 68Ga-DOTANOC PET/CT scans as diagnostic tools in focal congenital hyperinsulinism: a blinded evaluation/ Charlotte Dahl Christiansen, Henrik Petersen, Anne Lerberg Nielsen, Sönke Detlefsen, Klaus Brusgaard, Lars Rasmussen, Maria Melikyan, Klas Ekström, Evgenia Globa, Annett Helleskov Rasmussen, Claus Hovendal, Henrik Thybo Christesen// Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(2):250–

- 10) Intraoperative Ultrasound: A Tool to Support Tissue-Sparing Curative Pancreatic Resection in Focal Congenital Hyperinsulinism/ Bendix J, Laursen MG, Mortensen MB, Melikian M, Globa E, Detlefsen S, Rasmussen L, Petersen H, Brusgaard K and Christesen HT (2018)// *Front. Endocrinol.* 9:478.
- 11) Дифференциальная диагностика морфологических форм врожденного гиперинсулинизма методом ПЭТ/КТ С [18F]-ФторДОФА/ Губаева Д.Н., Меликян М.А., Рыжкова Д.В., Митрофанова Л.Б., Никитина И.Л// *Проблемы эндокринологии.* 2018. Т. 64. № 5. С. 306-311.
- 12) Genotype-phenotype associations in children with congenital hyperinsulinism/ Maria Melikyan; Klaus Brusgaard; Elena Petraykina; Igor Volkov; Yulia Averyanova; Maria Kareva; Valentina Peterkova; Larisa Gurevich; Henrik Christesen// *Hormone Research in Paediatrics* 2011 Vol. 76, Suppl. 2, p 225
- 13) Clinical characteristics of Congenital Hyperinsulinism Caused by Dominant KCNJ11/ABCC8 Mutations/ Maria Melikyan, Diliara Gubaeva, Anatoliy Tyulpakov & Maria Kareva// *Horm Res Paediatr* 2018;90(suppl 1):I–V p 345

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. **Карповой Анны Львовны**, кандидата медицинских наук, заместителя главного врача по детству Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Калужской области «Калужская областная клиническая больница», главного внештатного специалиста неонатолога МЗ Калужской области,
2. **Широковой Ирины Васильевны**, кандидата медицинских наук, врача детского эндокринолога Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
3. **Петрайкиной 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,

4. **Никитиной Ирины Леоровны**, доктора медицинских наук, заведующего кафедры детских болезней Института медицинского образования, доцента Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный Медицинский Исследовательский Центр им В.А. Алмазова» Минздрава России,
5. **Райгородской Надежды Юрьевны**, доктора медицинских наук, доцента кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского» Минздрава России,
6. **Дегтяревой Анны Владимировны**, доктора медицинских наук, профессора, заведующей отделом педиатрии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Отзывы положительные, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертации Меликян 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 врожденного гиперинсулинизма.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработан персонализированный подход к диагностике и лечению различных вариантов врожденного гиперинсулинизма, предложены новые протоколы лечения и динамического наблюдения за пациентами с данной патологией, пути профилактики неврологических осложнений.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что введены положения, которые значимо расширяют знания об эпидемиологии, генетических основах и клинических вариантах течения врожденного гиперинсулинизма у детей. Впервые в России определена первичная заболеваемость врожденным гиперинсулинизмом. Масштабные данные по молекулярно-генетическим исследованиям позволили выявить и впервые описать в мировой литературе более 30 патогенных вариантов в генах калиевых каналов. Полученные результаты молекулярно-генетических исследований расширяют представление о механизмах глюкозо-стимулированной секреции инсулина островковым аппаратом поджелудочной железы.

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 алгоритмы диагностики врожденного гиперинсулинизма с учетом всех особенностей гомеостаза глюкозы у детей в разные возрастные периоды. Создан протокол поэтапного подбора консервативной инсулиностатической терапии. Сформулированы показания к проведению ПЭТ на основании эффективности консервативной терапии и результатов молекулярно-генетического исследования. По результатам работы автором предложены коррективы стандартов медицинской помощи при неонатальной гипогликемии.

Диссертационная работа Меликян М.А. может служить основой для дальнейших научных исследований в области изучения этиопатогенеза врожденного гиперинсулинизма и иных форм дисрегуляции секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается большим числом клинических наблюдений, включенных в исследование, длительным периодом наблюдения, методологически правильно спланированным дизайном исследования, современным высоким уровнем обследования и проведением лабораторных исследований в сертифицированных

лабораториях, в том числе генетических и радиоизотопных. Полученные данные обработаны 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 динамического 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 Меликян М.А. «Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические особенности и персонализированное лечение» 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 Положение 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 врожденным гиперинсулинизмом, 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 19.12.2019г. диссертационный совет принял решение присудить Меликян Марии Арменаковне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 22 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 32 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за – 22, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета
Академик РАН



Дедов И.И.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук



Платонова Н.М.

Дата «20» декабря 2019г.