

**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
УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 03.03.2022 №206

О присуждении Тарасовой Татьяне Сергеевне, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Молекулярно-генетические основы семейных аденом гипофиза» по специальности 3.1.19. – Эндокринология (медицинские науки) принята к защите 23.12.2021 г. № 203/2 диссертационным советом 21.1.045.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Приказ Росособнадзора 21.12.2009 г. №2260-2851.

Соискатель Тарасова Татьяна Сергеевна, 1987 г.р., в 2011 г. окончила медицинский факультет Российского Университета Дружбы Народов (РУДН) по специальности «Лечебное дело» (диплом №00474).

В 2011-2012 гг. проходила обучение в клинической интернатуре в РУДН по специальности «Терапия».

В 2012-2014 гг. проходила обучение в клинической ординатуре в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ЭНЦ» Минздрава России, позже Федеральный государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)) по специальности «Эндокринология».

Освоила программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, год окончания – 2017 г.

С 2018 г. по настоящее время работает врачом-эндокринологом и научным сотрудником в отделении консультативно-диагностического центра в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Диссертация выполнена на базе Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Научный руководитель – Дедов Иван Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Президент ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

- Астафьева Людмила Игоревна, доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук научно-образовательного центра Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства Здравоохранения Российской Федерации;
- Бирюкова Елена Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы на диссертацию.

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

1. В обзоре литературы не уделено достаточного внимания аналогичной кандидатской диссертации, проведённой на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России Далантаевой Надежды Сергеевны на тему «Клинико-генетические аспекты семейных аденом гипофиза» в 2014, в работе было собрано 20 семей с аденомами гипофиза, проведено сравнение со спорадическими случаями, молекулярно-генетическое исследование. В чём отличия исследований?

В работе Далантаевой Н.С. молекулярно-генетическое тестирование было проведено последовательным прямым методом секвенирования по Сэнгеру и исследован лишь ген *AIP*, в нашей работе внимание уделялось созданной панели 15 генов-кандидатов, таких как *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *GNAS*, *AIP*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *PRKCA*, *CDKN2C*, *CDKN2A*, *POU1F1*, *PTTG2*,

DICER1, и тестирование выполнено высокопроизводительным параллельным методом (Next generation sequencing, NGS), что позволило сократить временные и финансовые затраты на диагностику моногенных заболеваний.

2. В описании методов исследования обращает на себя внимание, что при наборе были исключены пациенты с клиническими проявлениями МЭН-1, МЭН-4 и Карни-комплекс, при этом гены, отвечающие за развитие данных наследственных синдромов, включены в исследуемую панель. Объясните, пожалуйста, чем это обусловлено?

Преимущество в оценке наследственных синдромов в настоящей работе отдавалось пациентам с малоописанными в Российской популяции ранее генетическими синдромами, ассоциированными с опухолями гипофиза, но представляющие не меньший интерес, чем пациенты с МЭН-1, МЭН-4 синдромами и Карни комплексом.

3. В методах генетического обследования не указано, в каких случаях оно проводилось не только пациентам из основной группы, но и их родственникам?

Родственники пробандов из семей основной группы обследовались при наличии медицинского подтверждения у них аденомы гипофиза с любым из вариантов гормональной секреции и технической возможности генетического тестирования в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

В рамках дискуссии в отзыве Бирюковой Е.В. были обсуждены следующие вопросы:

1. Почему в обсуждении результатов не дано объяснения выявленным мутациям в генах *DICER* и *SDHA*, которые не имели доказанного патогенетического исследования?

По результатам молекулярно-генетического тестирования нашего исследования, действительно, не все гены имели доказанного патологического значения и требуют дообследования, большей когорты пациентов для их оценки.

2. Были ли выявлены различия в индексе массы тела у пациентов основной и группы сравнения?

Критических и статистически значимых различий в индексе массы тела у пациентов обеих группы определено не было.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

в своём положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Аметовым Александром Сергеевичем, указано, что диссертация Тарасовой Татьяны Сергеевны «Молекулярно-генетические основы семейных аденом гипофиза» является законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненной автором работы решается важная цель – изучение молекулярно-генетических и генотип-фенотипических особенностей пациентов с семейными формами аденом гипофиза, сравнение их фенотипических характеристик со спорадическими случаями. Результаты проведённых исследований имеют большую научную и практическую значимость и могут быть широко внедрены в практическое здравоохранение с целью улучшения оказания медицинской помощи пациентам с наследственными аденомами гипофиза.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 2 статьи по результатам исследования в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Минобрнауки России для опубликования основных результатов диссертационных работ. Работы посвящены проблеме молекулярно-генетического скрининга пациентов с семейными формами опухолей гипофиза. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем учёной степени работах. Соискателем опубликованы статьи в журналах, тезисы всероссийских конференций и конференций с международным участием, авторский вклад в которые составляет не менее 50%, автором не только подготовлен научный материал, но и проведена его обработка. Написание текста публикаций выполнялось соискателем учёной степени. Общий объём научных изданий составляет 1,5 печатных листа, наиболее значимыми работами являются:

1. Тарасова Т.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Тюльпаков А.Н., Дедов И.И. Выявление метаболических изменений у пациентов с семейными аденомами гипофиза, ассоциированными с мутациями в гене *AIP* // Ожирение и метаболизм. 2017. 14 (1). С. 48-51
2. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Тарасова Т.С. Национальный опрос по лечению гиперпролактинемии в условиях реальной клинической практики // Ожирение и метаболизм. 2016. 13(2). С. 14-18
3. Тарасова Т.С., Мамедова Е.О., Пигарова Е.А., Тюльпаков А.Н., Дзеранова Л.К. Молекулярно-генетические основы семейных аденом гипофиза. // VI Всероссийский конгресс эндокринологов. Достижения

- персонализированной медицины сегодня – результаты практического здравоохранения завтра. 2016. С.68
4. Тарасова Т.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Тюльпаков А.Н., Дедов И.И. Молекулярно-генетические основы семейных аденом гипофиза. // III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии». 2017
 5. Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Тарасова (Бородич) Т.С. Национальный опрос. Возможности диагностики и лечения акромегалии в различных регионах Российской Федерации. 2017
 6. Тарасова Т.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Тюльпаков А.Н., Дедов И.И. Молекулярно-генетические основы семейных аденом гипофиза // «NGS в медицинской генетике 2017». 2017

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. Бардымовой Татьяны Прокопьевны, доктора медицинских наук, профессора и заведующей кафедрой эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России);
2. Суплотовой Людмилы Александровны, доктора медицинских наук, профессора и заведующей курсом эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития Федерального государственного бюджетного образовательного бюджетного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России);
3. Киселёвой Татьяны Петровны, доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних болезней и эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчёркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Тарасовой Татьяны Сергеевны.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в области диагностики и лечения пациентов с аденомами гипофиза. 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 Астафьевой Людмилы Игоревны являются следующие:

1. Астафьева Л.И., Чернов И.В., Чехонин И.В., Шульц Е.И., Пронин И.Н., Калинин П.Л. Аденомы гипофиза: современные принципы диагностики и лечения // Нейрохирургия. 2020. Т 22. №4. С. 94-111
2. Астафьева Л.И., Асанте Э., Ибрагим Самех Р.А., Абдали А., Манджиева И.Н., Шкарубо А.Н., Кутин М.А. Водно-электролитные нарушения после трансфеноидального удаления опухолей гипофиза // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2020. Т 127. №5. С. 17-24
3. Астафьева Л.И., Шишкина Л.В., Кадашев Б.А., Калинин П.Л., Сиднева Ю.Г., Шарипов О.И., Мельниченко Г.А. Изменения морфологической структуры гигантской пролактиномы на фоне лечения каберголином // Проблемы Эндокринологии, издательство Медиа Сфера (Москва). 2020. Т 66. №3. С. 15-21
4. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Сиднева Ю.Г., Чернов И.В., Калинин П.Л. Микроаденомы гипофиза: современное состояние методов диагностики и лечения // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, издательство Общество с ограниченной ответственностью Издательство Медиа Сфера (Москва). 2020. Т 84. №2. С. 110-120
5. Абдали А., Астафьева Л.И., Калинин П.Л., Трунин Ю.Ю., Чернов И.В., Чмутин Е.Г., Абдали Б., Гул Шариф Ш., Симфукве К. Современные принципы диагностики и консервативного лечения болезни Иценко-Кушинга // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2020. №10. С. 67-79
6. Астафьева Л.И., Шкарубо А.Н., Ибрагим Самех Р.А., Асанте Э., Кутин М.А., Чмутин Е. Методы лечения акромегалии (хирургический, лучевой, медикаментозный) // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2019. № 7. С. 51-57

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Бирюковой Елены Валерьевны являются следующие:

1. Бирюкова Е.В., Ганенкова Е.С., Лованова М.Д. Хроническая надпочечниковая недостаточность в практике клинициста // Консилиум медиком. 2019. Т 21. №4. С. 103-108
2. Бирюкова Е.В., Шишкин М.В. Центральный несахарный диабет: этиопатогенез, подходы к диагностике и лечению // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т 17. №26. С. 38-48
3. Бирюкова Е.В. Молекулярно-генетические, гормонально-метаболические и клинические аспекты метаболического синдрома // Диссертационная работа. 2009
4. Малыгина (Бирюкова) Е.В., Соколов Е.И., Старкова Н.Т., Заев А.П., Затулина М.В. Влияние инсулина на секрецию соматотропного гормона у больных с синдромом пубертатно-юношеского диспитуитаризма // Педиатрия. 1994. №3. С. 12-14
5. Бирюкова Е.В. Выбор препаратов десмопрессина для лечения центрального несахарного диабета // Ожирение и метаболизм. 2017. 14(4). С. 23-30
6. Бирюкова Е.В., Шинкин М.В., Килейников Д.В., Звенигородская Л.А. Синдром гиперпролактинемии в клинической практике: на стыке специальностей // Лечение и профилактика. 2021. 11(4). С. 74-80

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

1. Аметов А.С., Пронин В.С., Пронин Е.В. Использование биомаркеров для определения адекватной лечебной стратегии при синдроме акромегалии // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019. Т 8. №3. С. 75-86
2. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю. Клинические случаи: гиперпролактинемия у мужчин и женщин в разные периоды жизни. Кого, чем и как долго лечить? // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т 10. №1. С. 34-40
3. Аметов А.С., Пронин В.С. Болезнь Пьера-Мари. История и современность // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. №1
4. Варданян В.А., Доскина Е.В. Современные методы диагностики офтальмологических осложнений акромегалии // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. Т 9. №2. С. 98-100

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

изучены клинические особенности наследственных аденом гипофиза

(секреторный тип опухоли, проявления агрессивного течения, в том числе резистентность к различным методам лечения),

проведено сравнение фенотипических характеристик у пациентов с опухолями гипофиза в рамках семейных форм с таковыми при спорадических случаях,

оценена частота мутаций в генах *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKAR1A*, *GNAS*, *AIP*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *PRKCA*, *CDKN2C*, *CDKN2A*, *POU1F1*, *PTTG2*, *DICER1* среди пациентов с семейными аденомами гипофиза,

проанализирована пенетрантность заболевания у представителей семей и их ближайших родственников с опухолями гипофиза при выявлении у пробанда мутаций в изучаемых генах,

определены изменения нуклеотидной последовательности в гене *AIP*, а также впервые в генах *DICER1*, *SDHA* и *GNAS* при единовременном исследовании 15 генов-кандидатов в выборке пациентов с семейными формами аденом гипофиза с применением современных технологий Next generation sequencing (NGS) на всероссийской популяции, что позволило получить новые представления о современном состоянии проблемы в Российской Федерации.

разработан алгоритм по молекулярно-генетическому обследованию больных с наследственными опухолями гипофиза, что позволило улучшить качество жизни пациентов с изучаемой патологией и снизить экономические затраты в клинической практике специалистов в связи с ранней диагностикой.

В связи с вышеизложенным **обоснована теоретическая и практическая значимость** исследования.

Диссертационная работа Тарасовой Т.С. значительно расширяет представления о данной патологии с позиций молекулярно-генетических особенностей, опыта применения современных методов секвенирования, что может позиционироваться в качестве научно-практической основы для совершенствования алгоритмов ранней диагностики, профилактики и персонализированного мониторинга у пациентов с семейными аденомами гипофиза, консультирования их ближайших родственников и дальнейших научных исследований в этой области.

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

создана и внедрена в работу клинических отделений система практических рекомендаций прогнозирования, раннего выявления пациентов

с семейными опухолями гипофиза, направленных на снижение рисков, ассоциированных с данной патологией,

установлены наиболее значимые предикторы развития наследственных аденом гипофиза и **разработан** алгоритм для молекулярно-генетического исследования и консультирования данных пациентов и их ближайших родственников,

предложен критерий для выделения групп высокого риска развития изучаемой патологии, что позволяет персонализировать алгоритм оценки прогноза развития и ранней диагностики патологии, а также дальнейшего мониторинга этих пациентов с учётом индивидуальных рисков.

На основании результатов работы **разработаны и внедрены** практические рекомендации, направленные на совершенствование диагностических и терапевтических стратегий у пациентов с семейными аденомами гипофиза и **предложены** наиболее важные направления развития специализированной помощи в этой области, что обуславливает практическую значимость диссертационного исследования.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования, достаточным числом наблюдений и клинических групп, включённых в работу, применением современных лабораторных и инструментальных исследований, а также использованием современных методов статистической обработки медицинских данных.

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии как в планировании, так и в выполнении исследования на всех этапах, включая: анализ литературы по теме диссертации; разработку дизайна исследования; формирование выборки пациентов для каждого из блоков исследования, сбор и оценку клинического материала; выполнение диагностических и клинических процедур; обработку, анализ и интерпретацию данных. Соискателем осуществлялись анализ антропометрических и семейных данных (в том числе анамнеза и фотоархива) более 250 пациентов с семейными аденомами гипофиза различных возрастных групп и типа гормональной секреции, лабораторно-инструментальная оценка 70 пациентов основной и группы сравнения; статистическая обработка; систематизация, анализ и интерпретация результатов исследования; изложение результатов в виде публикаций, научных докладов, текста диссертации, выводов и практических рекомендаций. Соискателем выполнены апробация результатов исследования, подготовка и презентация докладов по результатам

исследования на научных конференциях. Подготовка основных публикаций по проведённому диссертационному исследованию представляет результат преимущественно личного вклада диссертанта.

В диссертации Тарасовой Татьяны Сергеевны на тему: «Молекулярно-генетические основы семейных аденом гипофиза» соблюдены критерии, установленные пунктом 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения учёных степеней» с изменениями, утверждёнными постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении учёных степеней». Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвящённой решению актуальной научной проблемы – расширению знаний о молекулярно-генетических основах семейных аденом гипофиза. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем учёной степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 03 марта 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Тарасовой Татьяне Сергеевне учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационного совета в количестве 25 человек, из них 25 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвующих в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 25, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Зам. председателя
диссертационного совета,
академик РАН

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук



Теркова Валентина Александровна



Мазурина Наталья Валентиновна

«04» марта 2022 г.