

**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 31.01.2018 г. № 152

**О присуждении Орловой Елизавета Михайловне, гражданке Российской
Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.**

Диссертация «Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа: клинические варианты, генетические основы, иммунологические маркеры, лечение и прогноз», по специальности 14.01.02 – эндокринология принята к защите 4.10.2017 года, протокол № 148/3 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 Рособнадзора 21.12.2009 г. № 2260-2851.

Соискатель Орлова Елизавета Михайловна, 1977 года рождения, в 2000 году окончила лечебный факультет Московской Медицинской Академии имени И.М. Сеченова (в настоящее время Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)) по специальности «лечебное дело». В период подготовки диссертации соискатель Орлова Елизавета Михайловна работала старшим, а

затем ведущим научным сотрудником отделения опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии в ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России. В настоящее время является ведущим научным сотрудником отделения опухолей эндокринной системы у детей 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, директор Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Румянцев Александр Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

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

Петряйкина Елена Ефимовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры доказательной медицины Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства

здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), в своем положительном заключении, подписанном Романцовой Татьяной Ивановной, доктором медицинских наук, профессором кафедры эндокринологии ФГАОУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), указала, что диссертационная работа Орловой Елизаветы Михайловны на тему: «Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа: клинические варианты, генетические основы, иммунологические маркеры, лечение и прогноз» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности эндокринология (14.01.02), является законченной научно-квалификационной работой, в которой решается научная проблема эндокринологии – ранняя генетическая и иммунологическая диагностика и лечение пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1 типа.

Соискатель имеет 37 опубликованных работ по теме диссертации, из них в отечественной литературе 27, в иностранных журналах - 10, в рецензируемых журналах, рекомендованных для опубликования основных результатов диссертационных работ – 13 публикаций, в журналах, индексируемых в международной базе SCOPUS – 7 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. Опыт клинической и молекулярно-генетической диагностики аутоиммунного полигланулярного синдрома» Орлова Е.М., Букина А.М., Кузнецова Э.С., Петеркова В.А. // «Медицинская генетика» - 2005- №5.
2. «Аутоиммунные полигланулярные синдромы» Дедов И.И., Орлова Е.М. Глава, Руководство по детской эндокринологии, 2006.
3. «Autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Russian patients: clinical variants and autoimmune regulator mutations» Orlova EM, Bukina AM, Kuznetsova ES, Kareva MA, Zakharova EU, Peterkova VA, Dedov II. Horm Res Paediatr. 2010;73(6):449-57. Epub 2010 Apr 20.

4. Справочник детского эндокринолога/Дедов ИИ, Петеркова ВА, Ширяева ТЮ, Безлепкина ОБ, Карева МА, Кураева, Нагаева ЕВ, Орлова ЕМ, Стребкова НА. – М: Литтера, 2011 – 528 с.
5. Anti-Cytokine Autoantibodies Preceding Onset of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type I Features in Early Childhood. Wolff AS, Sarkadi AK, Maródi L, Kärner J, Orlova E, Oftedal BE, Kisand K, Oláh E, Meloni A, Myhre AG, Husebye ES, Motaghedi R, Perheentupa J, Peterson P, Willcox N, Meager A. J Clin Immunol. 2013 Nov;33(8):1341-8.
6. Response of pure red cell aplasia to cyclophosphamide after failure of mycophenolate mofetil in a patient with polyglandular syndrome type I. Orlova EM, Kareva MA, Melikyan MA, Boyakova E, Peterkova VA, Maschan AA Journal of Pediatric Hematology & Oncology (JPHO) 2013 Nov;35(8): e338-40.
7. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей и подростков с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью. Орлова Е.М. Проблемы эндокринологии. 2013; 59 (6):44-49.
8. A novel cell-based assay for measuring neutralizing autoantibodies against type I interferons in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1. Breivik L, Oftedal BE, Bøe Wolff AS, Bratland E, Orlova EM, Husebye ES. Clin Immunol. 2014 Jul;153(1):220-7.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопаратиреоза у детей и подростков. Орлова Е.М. Проблемы эндокринологии 2014-№3 том 60 С. 69-74.
10. Dominant Mutations in the Autoimmune Regulator AIRE Are Associated with Common Organ-Specific Autoimmune Diseases. Oftedal BE, Hellesøen A, Erichsen MM, Bratland E, Vardi A, Perheentupa J, Kemp EH, Fiskerstrand T, Viken MK, Weetman AP, Fleishman SJ, Banka S, Newman WG, Sewell WA, Sozaeva LS, Zayats T, Haugarvoll K, Orlova EM, Haavik

J, Johansson S, Knappskog PM, Løvås K, Wolff AS, Abramson J, Husebye ES. Immunity. 2015 Jun 16;42(6):1185-96.

11. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа. Орлова Е.М., Созаева Л.С., Карманов М.Е., Брейвик Л., Хусби Э.С., Карева М.А. Проблемы Эндокринологии. 2015;61(5):9-13.
12. Антитела к NALP5 и их значение в развитии гипопаратиреоза у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа. Орлова Е.М., Созаева Л.С., Б.Е.Офтедал, Карева М.А., Хусби Э. Проблемы эндокринологии. 2016, №1.
13. Expanding the Phenotypic and Genotypic Landscape of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type. Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, Oftedal BE, Wolff ASB, Breivik L, Zakharova EY, Ivanova ON, Kämpe O, Dedov II, Knappskog PM, Peterkova VA, Husebye ES. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Sep 1;102(9):3546-3556.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1). Саприной Татьяны Владимировны, доктора медицинских наук, профессора кафедры эндокринологии и диабетологии, заведующей эндокринологической клиникой ФГБОУ ВО «Сибирский медицинский университет» Минздрава России,

2). Райгородской Надежды Юрьевны, доктора медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии, научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

3). Ижевской Веры Леонидовны, доктора медицинских наук, заместителя директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр» Минздрава России

4). Строковой Татьяны Викторовны, доктора медицинских наук, профессора РАН, заведующей педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

5). Пантелеевой Ольги Геннадьевны, доктора медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

6). Гомберга Михаила Александровича, доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»

Отзывы положительные, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Орловой Е.М., замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их компетентностью в области эндокринологии и детской эндокринологии, в том числе в проблеме редких наследственных эндокринных и аутоиммунных заболеваний, одному из которых посвящена диссертационная работа Орловой Е.М.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная концепция диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа, предложены новые методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа, включающие новые иммунологические маркеры, разработаны подходы к лечению и наблюдению за пациентами с данным синдромом, доказана перспективность использования в здравоохранении и науке основных положений диссертационной работы, введены новые понятия о разных вариантах полиэндокринных синдромов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказаны положения, которые значимо расширяют знания о клинических вариантах течения аутоиммунного полиэндокринного синдрома и редких его проявлениях,

а также вносят вклад в изучение разнообразия мутаций в гене *AIRE*, которые приводят к аутоиммунным нарушениям при данном синдроме. Впервые в России изучены индексы аутоантител к интерферонам омега и альфа-2, интерлейкина 17 типа, а также ко многим органам-мишеням (надпочечникам, паращитовидным железам, яичникам, бета-клеткам поджелудочной железы, печени), что дает новую информацию о механизмах развития каждого из компонентов синдрома, а также доказывает целесообразность применения данных методов для диагностики синдрома в целом и отдельных его проявлений. Применительно к проблематике диссертации результативно использованы методы современной молекулярно-генетической диагностики, а также новый метод определения индекса аутоантител к омега-интерферону с применением клеточной культуры HEK Blue cells.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что в работе охарактеризованы разные варианты течения аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа, проанализированы разнообразие проявлений, возраст и порядок манифестации разных компонентов, разработаны подходы к обследованию пациентов с нетипичными клиническими вариантами течения болезни, с сочетанной аутоиммунной патологией, полиэндокринными синдромами, что выражается в алгоритме диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа с применением исследованных в работе иммунологических и генетических методов диагностики. Диссертационная работа Орловой Е.М. может служить основой для дальнейших научных исследований в области изучения аутоиммунных полиэндокринных синдромов.

Оценка достоверности результатов исследования показала обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций, что подтверждается большим числом клинических наблюдений, включенных в исследование, длительным пятнадцатилетним периодом наблюдения и мониторингом течения заболевания, выживаемости и смертности, методологически правильно спланированным дизайном исследования,

современным высоким уровнем обследования и методов лабораторных исследований, в том числе иммунологических и генетических. 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, разработка основной концепции и дизайна исследования; непосредственное участие в наборе и обследовании пациентов для исследования; а также в осуществлении многолетнего наблюдения; формирование базы данных, статистическая обработка полученных данных, анализ и трактовка полученных результатов; формулировка выводов и практических рекомендаций. Публикации, в том числе написанные в соавторстве, являются результатом научной деятельности и анализа материала автором лично, в том числе разработка концепции большинства публикаций.

В диссертации Орловой Е.М. «Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа: клинические варианты, генетические основы, иммунологические маркеры, лечение и прогноз» 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. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 31 января 2018 года диссертационный совет принял решение присудить Орловой Елизавете Михайловне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 22 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, проголосовали: 22 - за, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Заместитель председателя
диссертационного совета,
академик РАН
Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук


 Шестакова Марина Владимировна


 Суркова Елена Викторовна

02.02.2018 г.