

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.045.01
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.И. ДЕДОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 22.05.2025 г. № 267

**О присуждении Пылиной Светлане Викторовне,
гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата
медицинских наук.**

Диссертация ««Мутация в гене *MEN1* в патогенезе костных нарушений при наследственной форме первичного гиперпаратиреоза» по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) принята к защите 14.03.2025 г. (протокол № 262) диссертационным советом 21.1.045.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Приказ Рособнадзора 21.12.2009 г. №2260-2851.

Пылина Светлана Викторовна в 2019 году с отличием закончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по специальности «Лечебное дело», в 2021 году – ординатуру в ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. С 2021-2024 гг. обучалась в очной аспирантуре Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. За период обучения в аспирантуре была

стипендиатом Правительства Российской Федерации. С 2025 года по настоящее время является врачом-эндокринологом отделения патологии ОЩЖ и НМО ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава РФ.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Мокрышева Наталья Георгиевна, доктор медицинский наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава РФ.

Официальные оппоненты:

- Суплотова Людмила Александровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии Института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России
- Салихова Диана Ирековна - кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клеточных биотехнологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России)

В положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессора кафедры эндокринологии Бирюковой Еленой Валерьевной указано, что диссертационная работа является законченной научно-квалификационной работой, в которой решается научная задача комплексного изучения особенностей костного фенотипа при мПГПТ с использованием клинических и фундаментальных методов исследования, что существенно

расширяет возможности для персонализации лечения костных нарушений при данной орфанной форме заболевания.

С учетом научной и практической значимости, данная диссертационная работа может послужить основой для дальнейшего фундаментального исследования по данной тематике на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, а также других научно-исследовательских организаций.

Пылина Светлана Викторовна имеет 8 научных публикаций, из них по теме диссертации – 3, в том числе в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК – 2.

Наиболее значимыми работами по теме диссертации являются:

1. **Пылина С. В.** Фенотипические особенности и состояние костного метаболизма при МЭН1-ассоциированном гиперпаратиреозе по данным Российского регистра / **С. В. Пылина**, А. К. Еремкина, Е. И. Ким [и др.]. – DOI 10.14341/ket12800 // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2024. – № 2 (20). – С. 38–47.
2. **Пылина, С. В.** Сравнительный анализ костных осложнений при МЭН1-ассоциированном и спорадическом первичном гиперпаратиреозе / **С. В. Пылина**, А. К. Еремкина, А. Р. Елфимова [и др.] // *Проблемы Эндокринологии*. – 2024. – № 1 (70). – Р. 81–90.
3. Eremkina, A. K. Analysis of Bone Phenotype Differences in MEN1-Related and Sporadic Primary Hyperparathyroidism Using 3D-DXA / A. K. Eremkina, **S. V. Pylina**, A. R. Elfimova [et al.]. – DOI 10.3390/jcm13216382 // *J. Clin. Med.* – 2024. – № 13. – Р. 6382.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. В опубликованных статьях в журналах и тезисах конференции с международным участием авторский вклад составляет не менее 50%. Автором не только подготовлен научный материал, но и проведена его обработка. Написание текста публикаций выполнялось соискателем ученой степени.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. Абакушиной Елены Вячеславовны, доктора медицинских наук, заместителя генерального директора, руководителя отдела по разработке и исследованиям в области иммунологии ООО «Текон Медицинские приборы».
2. Люндупа Алексея Валерьевича, кандидата медицинских наук, директора научно-образовательного ресурсного центра «Клеточные технологии» ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
3. Анциферова Михаила Борисовича, доктора медицинских наук, профессора, президента ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»
4. Павловой Марии Геннадиевны, кандидата медицинских наук, доцента кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Пылиной Светланы Викторовны.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в области эндокринологии и клеточной биологии, в вопросах диагностики и лечения патологии кальциево-фосфорного обмена, а также использовании индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека для изучения патогенеза редких генетических заболеваний. Выбор ведущей организации обусловлен тем, что она широко известна своими достижениями в медицинской науке в области эндокринологии и имеет все возможности определить научную и практическую ценность диссертации.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Суплотовой

Людмилы Александровны являются следующие:

1. Авдеева, В. А. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом: роль дефицита витамина D / В. А. Авдеева, С. Н. Сячина, **Л. А. Суплотова** // Остеопороз и остеопатии. – 2024. – Т. 27, № 1. – С. 35-41. – DOI 10.14341/osteo13152.
2. Судницына, А. С. Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия: Представление клинического случая / А. С. Судницына, А. И. Ляпунова, **Л. А. Суплотова** // Остеопороз и остеопатии. – 2024. – Т. 27, № 4. – С. 25-30. – DOI 10.14341/osteo13177.
3. Клинико-лабораторные особенности первичного гиперпаратиреоза в Тюменской области: ретроспективные данные трехлетнего наблюдения / В. А. Авдеева, **Л. А. Суплотова**, В. В. Тарасенко, М. О. Никулин // Остеопороз и остеопатии. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 24-30. – DOI 10.14341/osteo13124.
4. Результаты третьего этапа первого российского многоцентрового неинтервенционного регистрового исследования по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых / Т. Л. Каронова, К. А. Головатюк, А. А. Михайлова, **Л. А. Суплотова** [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 13-23. – DOI 10.14341/osteo12964.
5. Гиперпаратиреоз и витамин D: сложности взаимоотношений / **Л. А. Суплотова**, В. А. Авдеева, А. С. Судницына, Л. Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 23-28. – DOI 10.14341/osteo12944.
6. Суплотова, Л. А. Влияние бариатрической хирургии на костный метаболизм: в фокусе витамин D / **Л. А. Суплотова**, В. А. Авдеева, Л. Я. Рожинская // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 116-122. – DOI 10.14341/omet12702.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Салиховой

Дианы Ирековны являются следующие:

1. Терапия болезни Альцгеймера на основе стволовых клеток / Е. В. Белоусова, **Д. И. Салихова**, Д. В. Гольдштейн [и др.] // Лабораторные животные для научных исследований. – 2024. – № 1. – С. 52-60. – DOI 10.57034/2618723X-2024-01-06.
2. Airway basal cells from human-induced pluripotent stem cells: a new frontier in cystic fibrosis research / A. Demchenko, L. Belova, M. Balyasin, K. Kochergin-Nikitsky, E. Kondrateva, E. Voronina, V. Pozhitnova, V. Tabakov, **D. Salikhova** [et al.] // Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2024. – Vol. 12. – P. 1336392. – DOI 10.3389/fcell.2024.1336392.
3. Airway and Lung Organoids from Human-Induced Pluripotent Stem Cells Can Be Used to Assess CFTR Conductance / A. Demchenko, E. Kondrateva, V. Tabakov, A. Efremova, **D. Salikhova** [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, No. 7. – P. 6293. – DOI 10.3390/ijms24076293.
4. Recombinant Adeno-associated Viral Vectors Serotypes 6 and 9 are Able to Transduce Human Tracheal Epithelial Cells but Not Human Induced Pluripotent Stem Cells / L. Belova, A. Demchenko, K. Kochergin-Nikitsky, E. Kondrateva, Y. Slesarenko, **D. Salikhova** [et al.] // Molecular Biotechnology. – 2023. – No. 6/н. – P. 1-3. – DOI 10.1007/s12033-023-00668-4.
5. Comparative study of the efficacy of intra-arterial and intravenous transplantation of human induced pluripotent stem cells-derived neural progenitor cells in experimental stroke / E. Cherkashova, D. Namestnikova, G. Leonov, I. Gubskiy, K. Sukhinich, P. Melnikov, V. Chekhonin, K. Yarygin, D. Goldshtein, **D. Salikhova** // PeerJ. – 2023. – Vol. 11. – P. e16358. – DOI 10.7717/peerj.16358.
6. Ангиогенные свойства глиальных клеток-предшественниц, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека / **Д. И. Салихова**, Л. Р. Хаердинова, О. В. Махнач, Д. В. Гольдштейн // Гены и Клетки. – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 32-39. – DOI 10.23868/202209005.

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

1. Гиперкальциемия: от понимания проблемы до успешного лечения / **Е. В. Бирюкова**, М. В. Шинкин, Ю. А. Шишкова, И. А. Морозова // Лечение и профилактика. – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 20-33.
2. Случай тяжелого гиперпаратиреоза в клинической практике / **Е. В. Бирюкова**, М. В. Шинкин, С. В. Подачина [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 12. – С. 1185-1191. – DOI 10.26442/00403660.2023.12.202483.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Ж. Е. Белая, К. Ю. Белова, **Е. В. Бирюкова** [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 4-47. – DOI 10.14341/osteol2930.
4. Магомедова, П. М. Современные аспекты влияния противосудорожной терапии на минеральную плотность костной ткани и минеральный обмен у взрослых и детей, страдающих эпилепсией / П. М. Магомедова, И. А. Жидкова, **Е. В. Бирюкова** // Лечение и профилактика. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 39-49.
5. Бирюкова, Е. В. Гиперкальциемия в практике клинициста: фокус на первичный гиперпаратиреоз / **Е. В. Бирюкова**, М. В. Шинкин, Л. А. Звенигородская // Лечение и профилактика. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 40-48.

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

разработана научная концепция, объясняющая более тяжелое течение костных нарушений при МЭН1-ассоциированном гиперпаратиреозе по сравнению со спорадической формой заболевания;

доказано более тяжелое течение костной патологии при МЭН1-ассоциированном гиперпаратиреозе по сравнению со спорадической формой

заболевания вне зависимости от наличия других гормонально активных компонентов синдрома МЭН1;

предложен новый подход к изучению особенностей костной патологии при МЭН1 с применением клеточных технологий: пациент-специфических индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (ИПСК);

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказано наличие особенностей остеобластогенеза и минерализации костного матрикса при наличии герминальной мутации в гене *MEN1*. **Впервые в мире** описаны 10 новых вариантов мутаций в гене *MEN1*, 3 из которых классифицированы как варианты с неопределённой клинической значимостью,

применительно к проблематике диссертации **результативно использованы** пациент-специфические клеточные технологии на основе ИПСК, транскриптомный анализ клеточных образцов методом Bulk RNA-Seq,

на основании анализа базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга первичного гиперпаратиреоза **изложены** факты, подтверждающие более тяжелое течение костной патологии при МЭН1-ассоциированном гиперпаратиреозе по сравнению со спорадической формой заболевания,

изучены молекулярные механизмы особенностей остеобластогенеза при мутации в гене *MEN1*: с.1230dupC по сравнению со здоровым контролем, свидетельствующие о снижении остеобластогенеза и минерализации костного матрикса при наличии мутации в гене *MEN1*.

раскрыты особенности поражения кортикальной и трабекулярной костной ткани при МЭН1-ассоциированном гиперпаратиреозе.

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

разработана и получена *in vitro* модель остеобластов человека с мутацией в гене *MEN1*, которая позволяет изучать причины и фундаментальные механизмы костно-минеральных нарушений у пациентов с гиперпаратиреозом в рамках синдрома МЭН1,

разработан и внедрен протокол получения линии МСК-подобных клеток из ИПСК с мутацией в гене *MEN1* и их дальнейшей дифференцировки в остеобласты,

представлены рекомендации по использованию 3D-моделирования проксимального отдела бедренной кости для уточнения спектра и характера костных нарушений при МЭН1-ассоциированном гиперпаратиреозе.

Диссертационная работа Пылиной С.В. значительно расширяет современные представления о данной проблематике и может служить основой для дальнейших фундаментальных и клинических исследований по указанной тематике на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и других научно-исследовательских организаций.

Оценка достоверности результатов исследования подтвердила, что обоснованность выводов и рекомендаций обеспечена: методологически корректным дизайном исследования, достаточной выборкой пациентов, включенных на различных этапах, методологически корректной организацией фундаментального блока работы, включающей проведение параллельных дифференцировок клеточных культур в трех повторностях и отбор валидных образцов для оценки результатов транскриптома на основе графика многомерного масштабирования — MDS (англ. Multidimensional scaling plot).

Личный вклад соискателя

состоит в непосредственном участии планирования различных этапов исследования, включая разработку дизайна и организацию лабораторных

исследований фундаментальной части работы. Автором систематизирована и сформирована база данных проспективного исследования, выполнен статистический анализ клинических данных. В рамках фундаментального блока исследования автор осуществлял основной спектр клеточных работ: проводил культивирование, пассирование и криоконсервацию различных клеточных культур (фибробластов, ИПСК, МСК-подобных клеток, остеобластов); пробоподготовку для кариотипирования образцов ИПСК, проточной цитометрии и сортировки клеток, а также иммуноцитохимическое окрашивание. Автором проведена оптимизация протокола дифференцировки ИПСК в МСК-подобные клетки. Автор также проводил базовые молекулярно-генетические работы: полимеразную цепную реакцию, выделение ДНК и РНК. Автором подготовлены публикации по теме диссертации, в которых отражены основные результаты научно-исследовательской работы.

Диссертация Пылиной Светланы Викторовны на тему «Мутация в гене *MEN1* в патогенезе костных нарушений при наследственной форме первичного гиперпаратиреоза» соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, от 26.10.2023 № 1786, от 25.01.2024 № 62, от 16.10.2024 г № 1382. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой решается актуальная, научная задача комплексного изучения гетерогенной природы костных нарушений при МЭН1-ассоциированном гиперпаратиреозе с использованием клинических и фундаментальных методов исследования. Данное исследование важно для развития персонализированного подхода в лечении костных осложнений при МЭН1-ассоциированном гиперпаратиреозе.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 22 мая 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития эндокринологии, присудить Пылиной Светлане Викторовне ученую степень кандидата 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 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 22, против - нет, недействительных бюллетеней - 0.

Заместитель председателя

диссертационного совета

академик РАН


Петеркова Валентина Александровна

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук


Мазурина Наталия Валентиновна

«23» мая 2025 г.