

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.126.01,  
СОЗДАННОГО 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 04.03.2021 г. № 197

**О присуждении Губаевой Диляре Наилевне, гражданке Российской  
Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.**

Диссертация «Фокальная форма врожденного гиперинсулинизма: клиническая, молекулярно-генетическая, радиоизотопная (ПЭТ с <sup>18</sup>F-ДОФА) и гистологическая диагностика» по специальности 14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки) принята к защите 18.12.2020 г., протокол заседания № 196/2, диссертационным советом Д 208.126.01, 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 Рособнадзора 21.12.2009 г. №2260-2851.

Соискатель Губаева Диляра Наилевна, 1991 года рождения, в 2015 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение Высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело» (диплом №101618 0271443).

В 2015-2017 гг. проходила обучение в клинической ординатуре Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (ныне – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации) по

специальности «Детская эндокринология». Освоила программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, год окончания – 2020 г.

С 2020 года по настоящее время работает врачом детским эндокринологом в отделении эндокринопатий раннего детского возраста в Институте детской эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

**Научный руководитель** – Петеркова Валентина Александровна – доктор медицинский наук, профессор, академик РАН, научный руководитель Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

**Научный консультант** – Рыжкова Дарья Викторовна – доктор медицинских наук, профессор РАН, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ядерной медицины и тераностики Института онкологии и гематологии, руководитель научно-клинического объединения ядерной медицины, заведующий кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

**Официальные оппоненты:**

- Петряйкина Елена Ефимовна, доктор медицинских наук, директор Российской детской клинической больницы Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего



образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

- Дегтярева Анна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом педиатрии Института неонатологии и педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы на диссертацию. В рамках дискуссии с Дегтяревой Анной Владимировной был задан вопрос: «Какова доступность ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ ДОФА для пациентов с врожденными гиперинсулинизмом и продолжительность ожидания исследования?»

- В настоящее время ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ ДОФА доступно только в двух учреждениях страны: ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург) и Европейский медицинский центр (г. Москва). Продолжительность ожидания исследования составляет примерно 15-30 дней.

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, заслуженным деятелем науки РФ, заведующим кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Аметовым Александром Сергеевичем, указала, что диссертация Губаевой Диляры Наилевны «Фокальная форма врожденного гиперинсулинизма: клиническая, молекулярно-генетическая, радиоизотопная (ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА) и гистологическая диагностика» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по определению клинических, генетических, радиоизотопных и гистологических характеристик фокальной формы врожденного

гиперинсулинизма, имеющей существенное значение для развития эндокринологии.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях по результатам исследования опубликовано 2 работы, в 6 работах является основным автором. Работы посвящены проблеме врожденного гиперинсулинизма и полностью отражают суть и результаты диссертационного исследования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, соискателем опубликованы статьи в журналах, тезисы всероссийских конференций и конференций с международным участием авторский вклад в которых составляет не менее 50%, автором не только был подготовлен научный материал, но и проведена его обработка. Публикации всецело отражают содержание и основные положения диссертации. Общий объем научных изданий составляет 1,5 печатных листа, **наиболее значимыми работами являются:**

1. **Губаева Д.Н.**, Меликян М.А., Рыжкова Д.В., Пойда М.Д., Баиров В.Г., Сухоцкая А.А., Соколов Ю.Ю., Ефременков А.М., Митрофанова Л.Б., Christesen Н., Никитина И.Л. Клинические, генетические и радионуклидные характеристики пациентов с фокальной формой врожденного гиперинсулинизма. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(5):319-329. <https://doi.org/10.14341/probl10317>
2. **Губаева Д.Н.**, Меликян М.А., Рыжкова Д.В., Митрофанова Л.Б., Никитина И.Л. Дифференциальная диагностика морфологических форм врожденного гиперинсулинизма методом ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(5):306-311. <https://doi.org/10.14341/probl9726>
3. **Губаева Д.Н.**, Меликян М.А., Рыжкова Д.В., Никитина И.Л. ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА при врожденном гиперинсулинизме. *REJR* 2017; 7(3):144-152. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-3-144-152.

#### **На автореферат диссертации поступили отзывы:**

1. Валеевой Фариды Вадутовны, доктора медицинских наук, главного внештатного эндокринолога Приволжского Федерального Округа, заведующей кафедрой эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения Высшего образования



«Казанского государственного медицинского факультета» Министерства здравоохранения Российской Федерации

2. Широковой Ирины Васильевны, кандидата медицинских наук, врача-детского эндокринолога высшей квалификационной категории Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации
3. 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 имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Губаевой Диляры Наилевны.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в области диагностики и лечения пациентов детского возраста с гипогликемическим синдромом. 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 Петряйкиной Елены Ефимовны являются следующие:

1. Тихонович Ю.В., Петряйкина Е.Е., Рыбкина И.Г., Гаряева И.В., Тюльпаков А.Н. Тяжелый диабетический кетоацидоз у пациентки с рецидивом неонатального сахарного диабета. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019. Т. 98. №3. С. 293-304.

2. Тихонович Ю.В., Петряйкина Е.Е., Рыбкина И.Г., Гаряева И.В., Зубкова Н.А., Тюльпаков А.Н. Эффективность терапии глибенкламидом у пациента с

РЕМО-синдромом, ассоциированным с дефектом гена АВСС8. В книге: Сахарный диабет — пандемия XX]. Сборник тезисов УШ (ХХУ) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием». 2018. С. 481-482.

3. Тимофеев А.В., Колтунов И.Е., Петрайкина Е.Р., Рыбкина И.Г., Самсонова Л.Н., Тюльпаков А.Н., Зубкова Н.А., Коломина И.Г., Евсюкова Е.А., Букин С.С., Хрущев А.К. Дифференциально-диагностическая ценность комбинаций иммунофлюоресцентного теста на антитела к островковым клеткам, радиоиммунного теста на антитела к глутаматдекарбоксилазе и иммуноферментного теста на антитела к тирозинфосфатазе. Сахарный диабет. 2018. Т. 21. №2. С. 74-83.

4. Витковская И.П., Печатникова Н.Л., Петрайкина Е.Е., Колтунов И.Е. Раннее выявление врожденных и наследственных заболеваний (неонатальный скрининг, селективный скрининг). Опыт региона и перспективы развития. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018. Т. 2. №1-1. С. 62-66.

5. Буллих А.В., Печатникова Н.Л., Потехин О.Е., Витковская И.П., Петрайкина Е.Е., Колтунов И.Е. Селективный скрининг на наследственные болезни обмена веществ методом тандемной масс-спектрометрии в Москве. В сборнике: Болезни нервной системы: механизмы развития, диагностика и лечение. Москва, 2017. С. 343-349.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Дегтяревой Анны Владимировны являются следующие:

1. Никитина И.В., Амелин И.М., Махмудов И.Ш., Крог-Йенсен О.А., Тумасян Е.А., Ленюшкина А.А., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Тяжелая форма галактоземии 1 типа у недоношенного ребенка: трудности дифференциальной диагностики. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65. №5. С. 73-82.

2. Балашова Е.Н., Бокерия Е.Л., Буров А.А., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В., Ионов О.В., Карпова А.Л., Киртбая А.Р., Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Мебелова И.И., Межинский С.С., Морозова Н.Я., Мостовой А.В., Нароган М.В., Пруткин М.Е., Романенко В.А., Романенко К.В., Рындин А.Ю., Сапун О.И. и др. Неотложные состояния у новорожденных детей. Руководство для врачей / Москва, 2020.



3. Антонов А.Г., Авдеева О.В., Бабак О.А., Балашова Е.Н., Байбарина Е.Н., Буров А.А., Володин Н.Н., Горев В.В., Горелик К.Д., Грошева Е.В., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н., Дегтярева М.Г., Жиркова Ю.В., Зубков В.В., Иванов Д.О., Ионов О.В., Карпова А.Л., Киртбая А.Р., Климко Н.Н. и др. Клинические рекомендации. Неонатология. Москва, 2019.

4. Грошева Е.В., Дегтярева А.В., Ионов О.В., Ленюшкина А.А., Нароган М.В., Рюмина И.И., Киртбая А.Р. Энтеральное вскармливание недоношенных детей. В книге: Клинические рекомендации. Неонатология. Антонов А.Г., Авдеева О.В., Бабак О.А., Балашова Е.Н., Байбарина Е.Н., Буров А.А., Володин Н.Н., Горев В.В., Горелик К.Д., Грошева Е.В., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н., Дегтярева М.Г., Жиркова Ю.В., Зубков В.В., Иванов Д.О., Ионов О.В., Карпова А.Л., Киртбая А.Р., Климко Н.Н. и др. Москва, 2019. С. 118-138.

5. Дегтярева А.В., Киртбая А.Р., Соколова Е.В., Балашова Е.Н., Ионов О.В., Высоких М.Ю., Никитина И.В., Зубков В.В. Неонатальная гипераммониемия - транзиторное состояние или маркер наследственных болезней обмена веществ? Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. №1 (19). С. 96-102.

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

1. Аметов А.С. Современные возможности работников РМАНПО по теме управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена/А.С. Аметов, О.П. Пьяных, А.О. Невольникова// Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020.Т.9. №1 (30). С. 17-26.

2. Пьяных О.П. Преимущества долгосрочного управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и ранними нарушениями углеводного обмена/О.П. Пьяных, Д.Г. Гусенбекова, А.С. Аметов// Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020.Т.9. №2 (31). С. 40-48.

3. Аметов А.С. Роль и место нарушенного окислительно-восстановительного баланса в развитии диабетической невропатии и антиоксидантные эффекты альфа-липоевой кислоты/А.С. Аметов, А.А. Косян// Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020.Т.9. №2 (31). С. 70-79.

4. Черникова Н.А. Современная парадигма оценки интегральных показателей и variability гликемии/Н.А. Черикова, Л.Л. Камынина, А.С. Аметов//Медицинский совет. 2019. №4. С. 38-43.

5. Анциферов М.Б. Особенности заживления ран у больных с синдромом диабетической стопы/Е.Ю. Комелягина, М.Б. Анциферов //Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018.Т.7. №4 (25). С. 42-47.

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

**разработана** концепция персонализированного подхода к диагностике и лечению различных вариантов врожденного гиперинсулинизма:

**обоснован** комплекс диагностических мероприятий для дифференциальной диагностики гистологической формы врожденного гиперинсулинизма у детей с применением молекулярно-генетического тестирования;

**предложен** оптимальный подход к оценке результатов радиоизотопного исследования (ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА) для установки диагноза фокальной формы врожденного гиперинсулинизма;

**доказана** перспективность введения иммуногистохимических исследований ткани поджелудочной железы с антителами к инсулину, глюкагоноподобному пептиду-1 и белку p57 для поиска фокуса гиперсекреции инсулина у пациентов с врожденным гиперинсулинизмом;

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

**введены** положения, которые значимо расширяют знания об этиологических и патогенетических механизмах развития фокальной формы врожденного гиперинсулинизма;

**изложены** доказательства унипарентальной изодисомии за счет потери участка 11p15.1 на материнской аллели в бета-клетках, образующих аденоматоз у пациентов с фокальной формой врожденного гиперинсулинизма;

**раскрыты** проблемы дифференциальной диагностики фокальной и диффузной форм врожденного гиперинсулинизма, связанные со схожей клинико-лабораторной картиной, отсутствием возможности визуализации фокуса



гиперинсулинизма общедоступными методами (УЗИ, МРТ, КТ) и низкой специфичностью ПЭТ с 18F-ДОФА при использовании международных критериев;

**доказано**, что во всех случаях фокальной формы врожденного гиперинсулинизма патогенные мутации отмечались в генах, кодирующих АТФ-зависимые калиевые каналы (*ABCC8*, *KCNJ11*), и **описаны** новые патогенные мутации, приводящие к развитию заболевания;

**выявлены** морфологические особенности островков Лангерганса у пациентов с различными гистологическими формами врожденного гиперинсулинизма;

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

на основании положений, разработанных применительно к проблематике диссертации, **созданы** и успешно внедрены в практическое здравоохранения рекомендации по диагностике и лечению фокальной формы врожденного гиперинсулинизма;

автором впервые **разработаны** оптимальные критерии для диагностики фокальной формы врожденного гиперинсулинизма по результатам ПЭТ с 18F-ДОФА, что на практике поможет снизить риски необоснованного применения субтотальной панкреатэктомии у пациентов;

**предложен** алгоритм дифференциальной диагностики фокальной и диффузной форм врожденного гиперинсулинизма по результатам молекулярно-генетического исследования;

**представлены** возможности использования различных антител в иммуногистохимическом исследовании ткани поджелудочной железы для подтверждения той или иной гистологической формы врожденного гиперинсулинизма на послеоперационном этапе.

Диссертационная работа Губаевой Д.Н. может служить основой для дальнейших научных исследований в области изучения механизмов формирования врожденного гиперинсулинизма.

**Оценка достоверности результатов исследования** выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций

подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования, достаточным числом наблюдений и клинических групп, включенных в работу, проведением лабораторных исследований в сертифицированной лаборатории, а также использованием современных методов статистической обработки медицинских данных.

**Личный вклад соискателя** состоит в его участии на всех этапах процесса исследования, сборе клинического материала, непосредственном участии соискателя в диагностическом обследовании и лечении пациентов, оценке результатов радиоизотопного метода исследования, и подготовка препаратов поджелудочной железы к иммуногистохимическому исследованию. Автором самостоятельно разработан протокол исследования, получены исходные данные, лично проводилось клиническое и инструментальное обследование больных, контролировалось лабораторное обследование, выполнялась работа по анализу, количественной оценке, систематизации, статистической обработке, интерпретации данных, апробации результатов исследования, подготовки основных публикаций по выполненной работе.

В диссертации Губаевой Диляры Наилевны на тему «Фокальная форма врожденного гиперинсулинизма: клиническая, молекулярно-генетическая, радиоизотопная (ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА) и гистологическая диагностика» 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 проблемы – изучению клинико-лабораторных, генетических, радиоизотопных и гистологических характеристик фокальной формы врожденного гиперинсулинизма.



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

На заседании 04 марта 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Губаевой Диляре Наилевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 24 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 24, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Зам. председателя  
диссертационного совета,  
академик РАН

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

«05» марта 2021 г.



Шестакова Марина Владимировна

Платонова Надежда Михайловна