

СВЕДЕНИЯ О РЕЗУЛЬТАТАХ ЗАЩИТЫ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной **Туркуновой Марией Евгеньевной** на тему: «Особенности Клинико-лабораторные и молекулярно-генетические особенности моногенных форм сахарного диабета у детей» по специальностям 3.1.21. Педиатрия; 3.1.19. Эндокринология.

Защита состоялась 14 февраля 2022 года, протокол № 1

Присутствовали: 22 члена диссертационного совета, из них 11 членов совета по специальности 3.1.21. Педиатрия; 3 члена совета по специальности 3.1.19.

Эндокринология.

№ п/п	Ф.И.О.	Ученая степень	Шифр специальности в совете	Отрасль науки
1	ГУЗЕВА Валентина Ивановна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
2	САВЕНКОВА Надежда Дмитриевна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
3	ТЫРТОВА Людмила Викторовна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
4	ВОЗНЮК Игорь Алексеевич	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
5	ГУЗЕВА Оксана Валентиновна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
6	ЖЕЛЕНИНА Людмила Александровна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
7	ЖИВОЛУПОВ Сергей Анатольевич	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
8	ИВАНОВ Дмитрий Олегович	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
9	КРУЧИНА Татьяна Кимовна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
10	ЛЕВИАШВИЛИ Жанна Гавриловна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
11	ПАЛЬЧИК Александр Бейнусович	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
12	РЕВНОВА Мария Олеговна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
13	СИНЕЛЬНИКОВА Елена Владимировна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
14	СКРИПЧЕНКО Елена Юрьевна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
15	СКРИПЧЕНКО Наталья Викторовна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
16	СУСЛОВА Галина Анатольевна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки

17	ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
18	ЧУТКО Леонид Семенович	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
19	ШАБАЛОВ Николай Павлович	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
20	ГРИНЕВА Елена Николаевна	Д.м.н.	3.1.19 Эндокринология	Медицинские науки
21	БАБЕНКО Алина Юрьевна	Д.м.н.	3.1.19 Эндокринология	Медицинские науки
22	БАШНИНА Елена Борисовна	Д.м.н.	3.1.19 Эндокринология	Медицинские науки

Заключение диссертационного совета 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета 21.2.062.02 от 14 февраля 2022 г. № 1
О присуждении Туркуновой Марии Евгеньевне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-лабораторные и молекулярно-генетические особенности моногенных форм сахарного диабета у детей» по специальностям 3.1.21. Педиатрия; 3.1.19. Эндокринология принята к защите 11 октября 2021 года (протокол № 18) диссертационным советом 21.2.062.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2, тел. (812) 295-06-46, e-mail: spb@gpma.ru, <http://www.gpmu.org/>, утвержденного приказом Минобрнауки России от 06 августа 2015 г. № 894/нк.

Соискатель Туркунова Мария Евгеньевна, 26 марта 1987 года рождения.

В 2010 году окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Педиатрия».

В 2017 году окончила заочную аспирантуру на кафедре педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-

Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Эндокринология».

Работает в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Детская городская поликлиника №44» в должности врача - детского эндокринолога.

Диссертация выполнена на кафедре детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители: **Желенина Людмила Александровна** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО, профессор; **Дитковская Лилия Викторовна** - кандидат медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО, доцент; эндокринологическое отделение Клиники, врач-детский эндокринолог.

Официальные оппоненты:

Никитина Ирина Леоровна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования, заведующая

Баранов Виталий Леонидович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, профессор

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны

Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, доцентом Арсентьевым Вадимом Геннадиевичем, заведующим кафедрой детских болезней; доктором медицинских наук, профессором Халимовым Юрием Шавкатовичем, начальником кафедры военно-полевой хирургии, указала, что диссертационная работа Туркуновой Марии Евгеньевны «Клинико-лабораторные и молекулярно-генетические особенности моногенных форм сахарного диабета у детей» является законченной научно-квалификационной работой. Полученные автором результаты способствуют решению важной задачи – своевременной диагностики и началу адекватной терапии моногенного сахарного диабета, что снижает инвалидизацию детей, страдающих наследственными формами сахарного диабета, и способствует адресной реализации мер социальной поддержки их семьям. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальностям: 3.1.21. Педиатрия; 3.1.19. Эндокринология.

В ходе рецензирования возникли следующие вопросы:

1. Проводилась ли в ходе работы оценка экономической целесообразности включения предлагаемых молекулярно-генетических исследований в клинические рекомендации (протоколы лечения) детей с нарушениями углеводного обмена?
2. С учетом весьма ограниченного выбора лечебных рекомендаций при MODY-диабете в настоящее время, как автору представляется клиническое значение выявления конкретного генетического дефекта с помощью полноэкзомного секвенирования?
3. Почему в первом положении, выносимом на защиту, моногенный сахарный диабет признан второй по частоте причиной хронической гипергликемии у детей, хотя, исходя из данных, приведенных автором в обзоре литературы, частота встречаемости сахарного диабета 2 типа у детей существенно выше, чем моногенные формы заболевания?

Члены диссертационного совета, вводимые на разовую защиту по специальности 3.1.19. Эндокринология:

1. Доктор медицинских наук, доцент **Бабенко Алина Юрьевна**, заведующая научно-исследовательским отделом генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ «Центр персонифицированной

медицины» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

2. Доктор медицинских наук, профессор **Гринева Елена Николаевна**, директор Института эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

3. Доктор медицинских наук, профессор **Башнина Елена Борисовна**, профессор кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России.

Соискатель имеет 27 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 12 работ, из них 3 статьи – в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, одна из которых в журналах, индексируемых в международной базе Scopus, получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. В опубликованных работах показана важность своевременного установления моногенной этиологии синдрома хронической гипергликемии у пациентов детского возраста с различными вариантами нарушений углеводного обмена по диабетическому типу, кроме того, описаны крайне редкие клинические случаи моногенного сахарного диабета. Научные работы представлены в виде статей и тезисов съездов и конференций. Авторский вклад – более 80%. Объем научных публикаций составляет 23 страницы.

В публикациях соискателя в полной мере отражены наиболее существенные положения и выводы диссертационной работы.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Дитковская, Л.В. Неонатальный сахарный диабет вследствие мутации в гене глюкокиназы (*GCK*) / Л.В. Дитковская, Ю.Л. Скородок, Л.В. Тыртова, Е.Н. Суспицын, Л.А. Желенина, М.Е. Туркунова // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского**. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 82-85. (ВАК).
2. Туркунова, М.Е. Неонатальный сахарный диабет в структуре IPЕХ-синдрома / М.Е. Туркунова, Л.В. Дитковская, Е.Н. Суспицын [и др.] // **Педиатр**. – 2017. – Т. 8, № 2. – С. 99-104. (ВАК).
3. Glotov, O.S. Whole-exome sequencing in Russian children with non-type 1 diabetes mellitus reveals a wide spectrum of genetic variants in MODY-related and unrelated genes / O.S. Glotov, E.A. Serebryakova, M.E. Turkunova [et al.] // **Mol. Med Rep.** – 2019. – Vol. 20, № 6. – P. 4905-4914. (Scopus).
4. Turkunova, M.E. Confirmation of pathogenetic heterogeneity of diabetes mellitus in children using whole-exome sequencing / M.E. Turkunova, L.V. Ditkovskaya, E.B. Bashnina [et al.] // **Archives of Disease in Childhood**. – 2019. – Vol. 104, № S3. – С. A84-A85.

5. Онлайн-калькулятор для выявления группы риска по наличию MODY среди детей с сахарным диабетом. М.Е. Туркунова. Л.В. Дитковская, Л.А. Желенина, Д.И. Марапов. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022610762**, 14.01.2022г. Заявка №2021681718 от 23.12.2021.

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

На диссертацию и автореферат поступили следующие отзывы:

1. Доктора медицинских наук, профессора **Кондратьевой Елены Ивановны**, заведующей кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования, заведующей научно-клиническим отделом муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.

2. Доктора медицинских наук, профессора **Мельниковой Ирины Михайловны**, заведующей кафедрой педиатрии №1 и кандидата медицинских наук **Макиной Ольги Викторовны**, доцента кафедры педиатрии №1 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

3. Доктора медицинских наук **Маланичевой Татьяны Геннадьевны**, профессора кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

4. Кандидата медицинских наук **Тозлиян Елены Васильевны**, врача-эндокринолога Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Все отзывы положительные. Принципиальных замечаний и вопросов нет.

Выбор официальных оппонентов обосновывается высоким уровнем их компетенции, научным вкладом в практическую деятельность и наличием публикаций по тематике диссертационного исследования, представленного к защите. Доктор медицинских наук, профессор **Никитина Ирина Леоровна** является признанным авторитетным специалистом в области педиатрии и детской эндокринологии, имеет значимое количество публикаций, близких тематике диссертационной работы. Доктор медицинских наук, профессор, **Баранов Виталий Леонидович** является известным специалистом в области клинической эндокринологии. Ведущая организация - федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего

образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации является одним из ведущих научных и лечебных учреждений Российской Федерации, на базе её располагается старейшая в России кафедра детских болезней и кафедра военно-полевой терапии. Их сотрудники Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П., Сергеев Ю.С., Халимов Ю.Ш. имеют значимое количество публикаций, соответствующих тематике диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

решена актуальная научно-практическая задача усовершенствования диагностики моногенных форм сахарного диабета у детей;

установлена частота моногенных форм среди всех случаев сахарного диабета у детей и его наиболее часто встречающиеся варианты;

выявлены: анамнестические, клинико-лабораторные, молекулярно-генетические особенности детей с различными вариантами моногенного сахарного диабета;

определены наиболее чувствительные маркеры MODY и **разработана** прогностическая модель для выявления группы риска по наличию MODY среди детей с сахарным диабетом;

предложен алгоритм дифференциальной диагностики данного редкого заболевания среди других вариантов нарушений углеводного обмена по диабетическому типу;

доказана эффективность предложенного алгоритма дифференциальной диагностики;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

изучена структура моногенного сахарного диабета у детей в Санкт-Петербурге и **установлено**, что самым частым специфическим типом данного заболевания у детей является MODY2;

определено, что наиболее чувствительными маркерами MODY являются: отягощенный семейный анамнез у родственников 1 степени родства, сохранный уровень С-пептида (1,1-4,4 нг/мл), медленно прогрессирующее течение заболевания (HbA1C 6-7,1%) и отсутствие потребности в инсулинотерапии;

показано, что такие симптомы сахарного диабета, как снижение массы тела, кетонурия, потребность в экзогенном инсулине не всегда исключают диагноз MODY;

выявлено, что у детей первого года жизни причиной хронической гипергликемии являются такие формы моногенного сахарного диабета, как неонатальный сахарный диабет и MODY2.

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

полученные результаты диссертационного исследования **внедрены** в практическую работу врачей-детских эндокринологов амбулаторного звена, эндокринных отделений СПбГПМУ и ДГМКЦ ВМТ им. А.К. Раухфуса (Санкт-Петербург) и **используются** в учебном процессе на кафедре детских болезней им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

теория, на которой базируется проведенное исследование, построена на актуальных и современных данных и дополняет ранее опубликованные данные отечественной и зарубежной литературы о моногенных формах сахарного диабета у детей;

идея учитывает клиническую практику и обобщает полученный опыт предыдущих исследований;

дизайн исследования согласуется с современными критериями определения соответствия заявленной цели исследования;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Статистическую обработку данных производили с использованием программного пакета Microsoft Office Excel, MedCalc Software Ltd, IBM SPSS Statistics 23 и StatTech v. 1.2.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Для создания прогностической модели был **использован** метод бинарной логистической регрессии, с отбором независимых переменных методом пошагового исключения Вальда. Определяли оптимальное соотношение факторов риска, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Статистическую значимость полученной модели определяли с помощью критерия χ^2 . Для оценки качества модели использовали значения коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка и уровень статистической значимости. Для более удобного использования модели **предложен** онлайн-калькулятор;

использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по данной тематике;

установлены оригинальность и новизна в сравнении с имеющимися данными, представленными в открытых источниках по данной тематике;

выявлено логическое соответствие положений, выводов и рекомендаций поставленным задачам и цели исследования;

установлено соответствие диссертационной работы паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия и паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология.

Личный вклад соискателя состоит в: разработке концепции, дизайна и плана работы диссертационного исследования, анализе зарубежных и отечественных источников научной литературы, формулировании цели и задач исследования, личном наблюдении за обследованными пациентами, осуществлении выборки участников исследования, участии во всех этапах молекулярно-генетического обследования. Автору принадлежит ведущая роль в статистической обработке и анализе полученных данных, подготовке публикаций и выступлений по заданной тематике, разработке прогностической модели дифференциальной диагностики MODY у детей. Автором проведен анализ и сравнение полученных результатов с данными исследований отечественных и зарубежных авторов, сформулированы положения, выводы и практические рекомендации и написан текст диссертации. Суммарный личный вклад автора в проведенное исследование составляет более 80%.

На заседании 14 февраля 2022 г. диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи – улучшение диагностики различных форм моногенного сахарного диабета у детей, имеющей большое значение для педиатрии, эндокринологии и практического здравоохранения, присудить Туркуновой Марии Евгеньевне учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 11 докторов наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, 9 докторов наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, участвующих в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 21, против - нет, недействительных бюллетеней - 1.

14.02.2022 г.

Председатель
диссертационного совета 21.2.062.02
д.м.н., профессор



В.И. Гузева

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.062.02
д.м.н., доцент

Л.В. Тыртова