

**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 УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 26.05.2022 г. № 210

**О присуждении Луценко Александру Сергеевичу, гражданину  
Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.**

Диссертация «Постгеномные технологии персонализированного ведения пациентов с соматотропинами» по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) принята к защите 03.03.2022 г. № 206/1 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.

Соискатель Луценко Александр Сергеевич, 1991 года рождения, в 2014 году окончил лечебный факультет Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (ныне Сеченовский Университет), по специальности «лечебное дело», диплом № 107718 0242323.

В 2014 - 2016 гг. проходил обучение в клинической ординатуре ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России по специальности «Эндокринология».

С 2016 года по настоящее время работает в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в должности научного сотрудника, врача-эндокринолога отдела эпидемиологии эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ

эндокринологии» Минздрава России.

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

**Научный руководитель:** Белая Жанна Евгеньевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением остеопороза и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

**Официальные оппоненты:**

- Древаль Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»;
- Астафьева Людмила Игоревна, доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук научно-образовательного центра ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России,

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

В своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором кафедры эндокринологии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Романцовой Татьяной Ивановной, указано, что диссертационная работа Луценко Александра Сергеевича на тему «Постгеномные технологии персонализированного ведения пациентов с соматотропинами»,

представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.19. Эндокринология, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи по поиску новых циркулирующих биомаркеров при акромегалии и предикторов эффективности нейрохирургического лечения.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 3 статьи по результатам исследования в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ.

Работы посвящены изучению профилей экспрессии микроРНК у пациентов с акромегалией и полностью отражают суть и результаты диссертационного исследования.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. В опубликованных статьях в журналах, тезисах всероссийских конференций и конференций 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.

Общий объем научных изданий составляет 3,5 печатных листа, наиболее значимыми работами являются:

1. **Луценко А.С.**, Белая Ж.Е., Пржиялковская Е.Г., Мельниченко Г.А. МикроРНК и их значение в патогенезе СТГ-продуцирующих аденом гипофиза // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – Т. 72. – №4. – С. 290–298. doi: 10.15690/vramn856;
2. **Lutsenko AS**, Belaya ZE, Nikitin AG, Koshkin PA, Przhiyalkovskaya EG, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA. Circulating microRNA in patients with active acromegaly assessed by next-generation sequencing. // ENEA 2018 abstract book. – 2018. – OP02–06. – P. 24–25;
3. **Луценко А.С.**, Белая Ж.Е., Пржиялковская Е.Г., Никитин А.Г., Кошкин Ф.А., Лапшина А.М., Хандаева П.М., Мельниченко Г.А. Экспрессия циркулирующих микроРНК в плазме у пациентов с акромегалией //

Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65. – № 5. – С. 311–318. – DOI 10.14341/probl10263;

4. **Lutsenko AS**, Belaya ZE, Nikitin AG, Solodovnikov AG, Lapshina AM, Przhiyalkovskaya EG, Melnichenko GA. Plasma microRNA levels in patients with active acromegaly // *Endocrine Abstracts*. – 2020. – Т. 70. – С. 249. doi: 10.1530/endoabs.70.AEP566;
5. **Луценко А.С.**, Белая Ж.Е., Никитин А.Г., Лапшина А.М., Кошкин Ф.А., Солодовников А.Г., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Экспрессия циркулирующих микроРНК у пациентов с акромегалией // Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии». – 2021. – С. 197;
6. **Lutsenko AS**, Belaya ZE, Nikitin AG, Solodovnikov AG, Lapshina AM, Koshkin PA, Vorontsova MV, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA, Dedov II. Circulating plasma microRNA in patients with active acromegaly // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2021. – dgab695. doi: 10.1210/clinem/dgab695.

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

1. Тюльпакова Анатолия Николаевича, доктора медицинских наук ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. ак. Н.П. Бочкова»;
2. Анциферова Михаила Борисовича, доктора медицинских наук, профессора, президента ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ»;
3. Петрик Галины Георгиевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Луценко Александра Сергеевича.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных

специалистов в области клинической эндокринологии, по вопросам диагностики и лечения пациентов с акромегалией. 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 Древалю Александра Васильевича являются следующие:

1. Ковалева Ю.А., Древаль А. В., Кулаков Н. В., и др. Распространенность и факторы риска нарушений дыхания во сне у больных акромегалией, проживающих в Московской области // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 10. – С. 65-70. – DOI 10.26442/terarkh201890104-70.
2. Покрамович Ю.Г., Древаль А.В. Анализ данных регистра больных акромегалией Московской области // РМЖ. – 2018. – Т. 26. – № 1-1. – С. 17-22.
3. Древаль А.В., Покрамович Ю.Г., Иловайская И.А., Гилязова А.Д. Качество жизни больных акромегалией на основании данных опросника AcroQoL // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46. – № 3. – С. 233-239. – DOI 10.18786/2072-0505-2018-46-3-233-239.
4. Древаль А.В., Чих И.Д., Триголосова И.В., Нечаева О.А. Распространенность новообразований при акромегалии в Московской области // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45. – № 4. – С. 326-332. – DOI 10.18786/2072-0505-2017-45-4-326-332.
5. Древаль А.В. Диагностика и лечение акромегалии // Поликлиника. – 2017. – № 1-2. – С. 27-31.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Астафьевой Людмилы Игоревны являются следующие:

1. С.Р.А. Ибрагим, А.Н. Шкарубо, Л.И. Астафьева, Д.Г. Широкова. Прогнозирование результатов хирургического лечения пациентов с акромегалией // Вестник последипломного медицинского образования. – 2021. – № 2. – С. 44-46.
2. И.С.Р. Авад, А.Н. Шкарубо, Л.И. Астафьева и др. Ведение пациентов со стойкой и рецидивирующей акромегалией // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2021. – № 4. – С. 265-270. – DOI 10.33920/med-01-2104-02.
3. Л.И. Астафьева, Б.А. Кадашев, Ю.Г. Сиднева, и др. Микроаденомы гипофиза: современное состояние методов диагностики и лечения // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2020. – Т. 84. – № 2. – С. 110-120. – DOI 10.17116/neiro202084021110.
4. Л.И. Астафьева, Э. Асанте, Р.А. Ибрагим Самех, и др. Водно-электролитные нарушения после трансфеноидального удаления опухолей гипофиза // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – № 5. – С. 17-24. – DOI 10.33920/med-01-2005-02.
5. Л.И. Астафьева, П.Л. Калинин, Т.А. Киеня, В.В. Фадеев. Манифестация диффузного токсического зоба у женщины с пангипопитуитаризмом, развившимся в результате радиохирургического лечения акромегалии // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65. – № 2. – С. 101-106. – DOI 10.14341/probl10026.
6. Л.И. Астафьева, А.Н. Шкарубо Р.А. Ибрагим Самех, и др. Методы лечения (хирургический, лучевой, медикаментозный) акромегалии // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2019. – №7. – С. 51-57.

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

1. А.Е. Юдина, М.Г. Павлова, В.М. Сотников, и др. Особенности клинических проявлений и диагностики вторичной надпочечниковой недостаточности после комплексного лечения внегипофизарных опухолей // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65. – № 5. – С. 330-340. – DOI 10.14341/probl10246.
2. М.Г. Павлова, А.Е. Юдина, В.М. Сотников, и др. Отдалённые эндокринные последствия взрослых пациентов, перенёсших комплексное лечение злокачественных новообразований детского и молодого возраста // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9. – № 3S1. – С. 166.
3. А.Е. Бобров, Е.Г. Старостина, М.М. Александрова, и др. Психические нарушения у пациентов с гормонально-активными аденомами гипофиза // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – Т. 28. – № 4. – С. 5-10.
4. Л.И. Астафьева, П.Л. Калинин, Т.А. Киеня, В.В. Фадеев. Манифестация диффузного токсического зоба у женщины с пангипопитуитаризмом, развившимся в результате радиохирургического лечения акромегалии // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65. – № 2. – С. 101-106. – DOI 10.14341/probl10026.
5. T.V. Morgunova, E.S. Maloletkina, I.I. Amergulov, et al. Panhypopituitarism in HIV patient receiving antiretroviral therapy // Russian Open Medical Journal. – 2021. – Vol. 10. – No 4. – P. 402. – DOI 10.15275/rusomj.2021.0402.

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

**разработана** научная концепция использования панели микроРНК плазмы в качестве вспомогательных биомаркеров в диагностике активной стадии акромегалии,

**предложена** оригинальная гипотеза о корреляции циркулирующих микроРНК с уровнем инсулиноподобного фактора роста-1 при акромегалии и

отсутствии взаимосвязи уровней микроРНК и иммуногистохимических характеристик соматотропином,

**доказана** перспективность использования miR-4446-3p и miR-215-5p плазмы в дальнейших научных исследованиях, посвященных акромегалии.

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

**впервые в мире осуществлен** анализ циркулирующих микроРНК плазмы у пациентов с акромегалией методом высокопроизводительного секвенирования с успешной валидизацией методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, впервые показатели экспрессии циркулирующих микроРНК сопоставлены с клиничко-лабораторными данными пациентов с акромегалией и иммуногистохимическими характеристиками соматотропином. Применительно к проблематике диссертации результативно использован метод высокопроизводительного секвенирования с последующей валидизацией с помощью количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией;

**изучены** ассоциации miR-4446-3p и miR-215-5p с клиническими, лабораторными и инструментальными параметрами пациентов с акромегалией, а также с морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками соматотропином;

**доказано**, что данные микроРНК коррелируют с уровнем инсулиноподобного фактора роста-1, показано отсутствие значимой ассоциации уровней miR-4446-3p и miR-215-5p с гистологическими и иммуногистохимическими характеристиками соматотропином, различий по уровням данных микроРНК у пациентов с различными морфологическими вариантами соматотропином;

**проведено** исследование информативности miR-4446-3p и miR-215-5p для диагностики акромегалией по отдельности, а также в составе панели;

**определена** научно обоснованная последовательность исследования циркулирующих микроРНК у пациентов с акромегалией.



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

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

**доказано**, что отрезное значение базального уровня соматотропного гормона до оперативного лечения 15.55 нг/мл может быть использовано в качестве прогностического маркера долгосрочной ремиссии акромегалии с общей точностью 81,6% (95% ДИ, 65,7%-92,3%);

**подтверждено**, что трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия в условиях высокоспециализированного учреждения является эффективным методом достижения ремиссии у пациентов с акромегалией.

На основании полученных результатов работы **определены перспективы практического использования** базального уровня СТГ до оперативного лечения в качестве предиктора долгосрочной ремиссии при акромегалии. **Представлены** рекомендации по использованию отрезного значения базального СТГ 15.55 нг/мл, которое может быть использовано в качестве отправной точки в дальнейших исследованиях, посвященных изучению предикторов ремиссии акромегалии после нейрохирургического вмешательства.

**Оценка достоверности результатов исследования** выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования, использованием современных методов лабораторно-инструментальной диагностики, методами генетического и биоинформатического анализа экспрессии циркулирующих микроРНК, а

также использованием современных методов статистической обработки данных.

### **Личный вклад соискателя**

состоит в его непосредственном участии в планировании дизайна исследования, выполнении анализа данных литературы; формирования выборки пациентов и оценки клинического материала; обработки, анализа и интерпретации данных. Соискателем осуществлялись систематизация и анализ результатов исследования; подготовка и изложение результатов в виде публикаций, научных докладов, текста диссертации и автореферата, выводов и практических рекомендаций. Соискателем выполнена подготовка и представление устных и постерных докладов по результатам исследования на научных конференциях. Подготовка основных публикаций по проведенному диссертационному исследованию, в том числе написанных в соавторстве, представляет результат преимущественно личного вклада диссертанта.

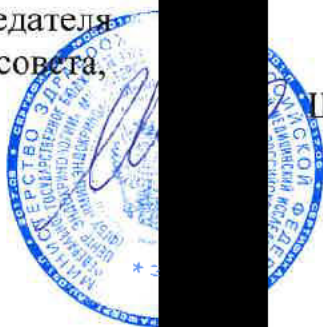
В диссертации Луценко Александра Сергеевича на тему: «Постгеномные технологии персонализированного ведения пациентов с соматотропинами» соблюдены критерии, установленные пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями, в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 1539 от 11.09.2021 г. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной изучению циркулирующих микроРНК, а также эффективности нейрохирургического лечения пациентов с акромегалией, имеет существенное значение для развития эндокринологии и эндокринной хирургии. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 26 мая 2022 года диссертационный совет принял решение

присудить Луценко Александру Сергеевичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 27 человек, из них 27 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 26, против - нет, недействительных бюллетеней - 1.

Заместитель председателя  
диссертационного совета,  
академик РАН



Шестакова Марина Владимировна

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Мазуринa Наталья Валентиновна

«26» мая 2022 г.