

**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
ДОКТОРА НАУК**

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 28.03.2024 г. № 241

**О присуждении Урусовой Лилии Сергеевне, гражданке Российской
Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.**

Диссертация «Морфологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические диагностические характеристики и факторы прогноза аденокортикального рака» по специальностям 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки), 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки) принята к защите 21.12.2023 г. (протокол № 236/1) 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 Урусова Лилия Сергеевна, 1989 года рождения, в 2011 году окончила лечебный факультет Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело», далее продолжила обучение в ординатуре Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности «Патологическая анатомия», которую закончила в 2013 г. С 2013 г. обучалась в аспирантуре Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет) по специальности «Патологическая анатомия». В 2017 году защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика хронического илеита при болезни Крона на материале эндоскопических биопсий». С 2012 года, работала младшим, старшим, а затем ведущим научным сотрудником в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В настоящее время работает в должности заведующей Отделом фундаментальной патоморфологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные консультанты: Мокрышева Наталья Георгиевна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор; Тертычный Александр Семенович, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

- **Асатурова Александра Вячеславовна**, доктор медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- **Бохян Ваган Юрикович**, доктор медицинских наук, заведующий отделением абдоминальной онкологии №4 (эндокринной хирургии) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- **Волкова Наталья Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор,

проректор по научной работе, заведующая кафедрой внутренних болезней №3 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, дали положительные отзывы на диссертацию.

В рамках дискуссии в отзыве Бохяна В.Ю. были обсуждены следующие вопросы:

1. Как вы оцениваете точность предложенного алгоритма гистологической диагностики и других изученных морфологических признаков на когорте больных с преобладанием доли метастатических форм АКР?

В отношении вопроса о преобладании пациентов II и III стадии по ENSAT в нашей выборке АКР, хотелось бы особо подчеркнуть, что уникальность нашего исследования и подход к формированию выборки тесно связаны с особенностями работы ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» по выявлению инциденталом надпочечника.

В центре накоплен большой опыт по раннему выявлению инциденталом надпочечника, что является важным фактором в диагностике аденокортикального рака на ранних стадиях его развития.

Инциденталомы надпочечника — это случайно обнаруженные образования в надпочечниках во время обследований, проводимых по другим показаниям. Эффективное выявление и последующая тщательная оценка этих образований позволяют нам диагностировать АКР на стадиях, когда заболевание еще может быть успешно вылечено, что значительно улучшает прогноз для пациентов.

Таким образом, мы имеем уникальную возможность выявлять АКР на ранних стадиях, что, с одной стороны, позволяет своевременно выполнить оперативное лечение, и тем самым значительно улучшить прогноз для пациента, но, с другой стороны, требует проведения дифференциальной диагностики обнаруженного новообразования с доброкачественными

опухолями коры надпочечника. Именно здесь мы сталкиваемся с возникновением проблемы определения злокачественного потенциала, ведь при диагностике продвинутых стадий заболевания АКР у пациента уже обнаруживаются регионарные или отдаленные метастазы. Сам факт наличия метастазов уже свидетельствует о злокачественном характере новообразования (условие, исключающее доброкачественный характер опухоли), что исключает необходимость подтверждать злокачественный потенциал. Фактически, это значит, что применение какого-либо алгоритма здесь уже не имеет смысла: для окончательной диагностики аденокортикального рака необходимо только подтвердить аденокортикальный гистогенез опухоли. Все вышеперечисленное обуславливает то, что мы используем разработанный алгоритм именно в той группе пациентов, где существует проблема дифференциальной диагностики аденокортикальных опухолей.

2. В чем заключалась гипотеза изучения опухолевого микроокружения при АКР?

Гипотеза изучения иммунного микроокружения при АКР является частью более широкого научного контекста, который связан с пониманием роли иммунной системы в развитии и прогрессировании онкологических заболеваний. Это направление исследований подтверждает важность понимания иммунного микроокружения в онкологии и служит мощным напоминанием о потенциале иммунной системы как цели для инновационных терапий злокачественных опухолей.

Что касается АКР, в целом наше понимание субпопуляционного клеточного состава микроокружения на данном этапе очень ограничено в силу орфанного характера этого заболевания. Наша гипотеза состояла в том, что

1. Во-первых, между гистологическими подтипами АКР существуют различия по составу и количеству различных популяций иммунных клеток, что, вполне возможно, может вносить вклад в столь вариабельное клиническое течение различных подтипов.

2. Во-вторых, при условии наличия достоверных различий иммунной инфильтрации между гистологическими подтипами мы могли бы найти маркеры, обладающие прогностическим потенциалом, или же разработать модели для прогностической стратификации. А в идеальном варианте могли бы обнаружить маркеры, обладающие диагностической ценностью.
3. В-третьих, в некоторых случаях АКР наблюдается выраженный ответ на применение ингибиторов контрольных точек, что позволяет предполагать различную экспрессию PD-L1 (и других маркеров) на клетках опухоли и иммуноокружения. Этот факт потребовал проверки гипотезы о возможности использования данного маркера в качестве предиктора ответа на иммунотерапию.
3. Какие перспективы изучения и возможного клинического применения данных о транскриптомном профиле и экспрессии генов и количественные вариации генома вы видите в будущем?

Секвенирование единичных клеток (single-cell sequencing) представляет собой мощный метод, который позволяет анализировать геном, транскриптом и другие молекулярные аспекты на уровне отдельных клеток. Single-cell анализ позволяет добиться более точной идентификации типов клеток, изменений клеточного состояния, а также проанализировать взаимосвязи молекулярных путей. Это открывает новые возможности для понимания сложности биологических систем, механизмов развития заболеваний и для разработки персонализированных подходов к лечению. Методы секвенирования единичных клеток позволяют анализировать не только опухолевые клетки, но и клетки микроокружения, включая иммунные клетки, клетки стромы и эндотелиальные клетки. Это дает возможность расширить понимание взаимодействия между опухолью и ее микроокружением, что может привести к разработке новых терапевтических стратегий. Внедрение данных секвенирования единичных клеток в клиническую практику требует

тщательного анализа и интеграции с клиническими данными для достижения наилучших результатов в лечении и ведении пациента.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В положительном отзыве подписанном, и.о. заведующего кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета Рогожиным Дмитрием Викторовичем и доктором медицинских наук, профессором кафедры эндокринологии Демидовой Татьяной Юльевной, указано, что диссертация Урусовой Лилии Сергеевны «Морфологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические диагностические характеристики и факторы прогноза аденокортикального рака», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки), 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки), является самостоятельным законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований решена научная проблема – проведена интеграция клинических, лабораторных, морфологических, иммуногистохимических данных с передовыми методами секвенирования единичных клеток, которая позволит выработать персонализированный подход к ведению пациентов с аденокортикальным раком с учетом клинических, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик заболевания.

Соискатель имеет 36 печатных работ по теме диссертации, в том числе 11 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ, 12 статей в рецензируемых научных изданиях, входящих в международную базу данных SCOPUS. Работы посвящены вопросам своевременного выявления аденокортикального рака,

дифференциальной диагностики, лечения, прогнозирования риска рецидива опухоли и динамического наблюдения пациентов.

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.

Общий объем научных изданий составляет 18,2 печатных листа, наиболее значимыми работами являются:

1. The new histological system for the diagnosis of adrenocortical cancer / **L. Urusova**, E. Porubayeva, N. Pachuashvili, A. Elfimova, D. Beltsevich, N. Mokrysheva // *Frontiers in Endocrinology*. – 2023. doi.org/10.3389/fendo.2023.1218686 [Scopus]
2. Interplay between Immune Cell Infiltration and Tumor Histological Subtype: A Case of Adrenocortical Cancer / Bogolyubova A.V., Pachuashvili N.V., Tkachuk A.V., Mokrysheva N.G., **Urusova L.S.** // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14. – № 21. – P. 5303. – <https://doi.org/10.3390/cancers14215303> [Scopus]
3. Адrenокортикальный рак: современные представления о морфологической диагностике и классификации / **Урусова Л.С.**, Клецкая И.С., Порубаева Э.Э., Бельцевич Д.Г. // *Архив патологии*. – 2023. – Т. 85, № 4. – С. 26–32. – <https://doi.org/10.17116/patol20238504126> [ВАК, Scopus]
4. Морфологические предикторы эффективности терапии митотаном при адrenокортикальном раке / А. В. Ткачук, Д. Г. Бельцевич, Э. Э. Порубаева, **Л. С. Урусова** // *Проблемы эндокринологии*. – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 76-88. – <https://doi.org/10.14341/probl13172>. [ВАК, Scopus]
5. Метастатическое поражение надпочечников. Опыт НМИЦ Эндокринологии / Н.В. Пачуашвили, А.А. Рослякова, Э.Э. Порубаева, Д.Г. Бельцевич, А.Н. Гадзыра, Н.А. Дрогалов, А.А. Лазарева, Л.С. Урусова // *Проблемы Эндокринологии*. – 2023;69(4):11-20. <https://doi.org/10.14341/probl13195> [ВАК, Scopus]
6. Мультифакторная оценка прогностических особенностей адrenокортикального рака / Э. Э. Порубаева, Н. В. Пачуашвили, **Л. С. Урусова** // *Архив патологии*. – 2022. – Т. 84. – № 5. – С. 20-27. – <https://doi.org/10.17116/patol20228405120> [ВАК, Scopus]

7. Адrenокортикальный рак: морфологические варианты, иммуногистохимическая характеристика / Ткачук А.В., Тертычный А.С., Бельцевич Д.Г., Рослякова А.А., Белоусов П.В., **Селиванова Л.С.** // Архив патологии. – 2021. – Т. 83. – № 2. – С. 10-18. – <https://doi.org/10.17116/patol20218302110> [ВАК, Scopus]
8. Результаты иммуногистохимического исследования антител к СYP11B2 при первичном гиперальдостеронизме / Романова Н.Ю., **Селиванова Л.С.**, Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А. // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – № 3. – С. 245-253. – <https://doi.org/10.14341/omet12741> [ВАК, Scopus]
9. Синдром Иценко-Кушинга вследствие двусторонней онкоцитарной адrenокортикальной опухоли / Ким Е.И., Мамедова Е.О., Селиванова Л.С., Бурякина С.А., Горбунова Н.П., Латкина Н.В., Кузнецов Н.С., Белая Ж.Е. Ким Е.И., Мамедова Е.О., **Селиванова Л.С.**, Бурякина С.А., Горбунова Н.П., Латкина Н.В., Кузнецов Н.С., Белая Ж.Е. // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66. – № 3. – С. 47-55. – <https://doi.org/10.14341/probl12496> [ВАК, Scopus]
10. Современные критерии диагностики адrenокортикального рака / **Селиванова Л.С.**, Рослякова А.А., Коваленко Ю.А., Боголюбова А.В., Тертычный А.С., Бельцевич Д.Г., Абросимов А.Ю., Мельниченко Г.А. // Архив патологии. – 2019. – Т. 81. – № 3. – С. 66-73. – <https://doi.org/10.17116/patol20198103166> [ВАК, Scopus]
11. Молекулярно-генетические маркеры и критерии прогноза адrenокортикального рака / **Селиванова Л.С.**, Рослякова А.А., Боголюбова А.В., Тертычный А.С., Бельцевич Д.Г., Абросимов А.Ю., Мельниченко Г.А. // Архив патологии. – 2019. – Т. 81. – № 5. – С. 92-96. – <https://doi.org/10.17116/patol20198105192> [ВАК, Scopus]
12. Онкоцитарная адrenокортикальная опухоль надпочечника / **Селиванова Л.С.**, Абдулхабирова Ф.М., Воронкова И.А., Кузнецов Н.С., Трошина Е.А., Райхман А.О., Бирг Т.М., Тертычный А.С. // Архив патологии. – 2015. – Т. 77. – № 1. – С. 55-59. – <https://doi.org/10.17116/patol201577155> [ВАК, Scopus]
13. Клинический случай адrenокортикального рака при синдроме Беквита-Видемана / Н. С. Кузнецов, Н. В. Латкина, Н. Ю. Калинин, **Селиванова Л.С.**, Райхман А.О. // Эндокринная хирургия. – 2014. – Т. 8. – № 2. – С. 20-26. – <https://doi.org/10.14341/serg2014220-25> [ВАК]

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. От д.м.н., профессора профессор института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет) – **Раденска-Лоповок Стефки Госпоудиновны**

2. От д.м.н., профессора, заместителя генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России – **Алексеева Бориса Яковлевича**
3. От д.м.н., заведующего хирургическим (эндокринологическим) отделением ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова – **Черникова Романа Анатольевича**
4. От к.м.н., заведующего патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России– **Коновалова Дмитрия Михайловича,**
5. От д.м.н., заведующего отделом клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова – **Малькова Павла Георгиевича**
6. От академика РАН, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – **Решетова Игоря Владимировича**

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Урусовой Лилии Сергеевны.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в области клинической эндокринологии, эндокринной патоморфологии, онкоэндокринологии по вопросам диагностики и лечения пациентов с аденокортикальным раком. 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 Асатуровой Александры Вячеславовны являются следующие:

1. Роль сигнального пути антимюллерова гормона/рецептора антимюллерова гормона II типа в эутопическом и эктопическом эндометрии у пациенток с глубоким эндометриозом / Н. А. Чекенева, Н. А. Буралкина, А. В. Асатурова, В. Д. Чупрынин // Гинекология. – 2023. – Т. 25, № 3. – С. 337-340. – DOI 10.26442/20795696.2023.3.202332.
2. Экспрессия рецепторов гонадотропных гормонов гипофиза и половых гормонов в клеточных компонентах эндометрия в течение менструального цикла / А. С. Магнаева, А. В. Трегубова, А. А. Цитрина [и др.] // Гинекология. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 186-192. – DOI 10.26442/20795696.2022.3.201677.
3. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика тканей яичников и эндометрия у пациенток со сниженным овариальным резервом / Л. В. Адамян, В. О. Дементьева, А. А. Степанян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2021. – Т. 27, № 4. – С. 26-31. – DOI 10.17116/repro20212704126.
4. Роль срочного морфологического исследования в выборе тактики хирургического лечения опухолей яичников / Ю. В. Носова, А. Е. Солопова, А. В. Асатурова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 9. – С. 120-128. – DOI 10.18565/aig.2020.9.120-128.
5. Морфофункциональная оценка состояния фолликулярного аппарата яичников у пациенток со сниженным овариальным резервом / Л. В. Адамян, В. О. Дементьева, А. В. Асатурова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 30-36. – DOI 10.17116/repro20202604130.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Бохяна Вагана Юриковича являются следующие:

1. Прогностические маркеры рецидива аденокортикального рака у больных после радикального хирургического лечения / В. В. Калугина, Н. В. Ворохобина, Л. И. Великанова [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 57-67. – DOI 10.17816/mechnikov233493.
2. Эффективность химиотерапии по схеме EDP±митотан в лечении метастатического аденокортикального рака. Предиктивные и прогностические факторы эффективности / Я. А. Жуликов, Е. И.

- Коваленко, В. Ю. Бохян [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 37-46. – DOI 10.18027/2224-5057-2021-11-1-37-46.
3. Исследование стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных аденокортикальным раком в динамике лечения / Л. И. Великанова, Н. В. Ворохобина, З. Р. Шафигуллина [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т. 49, № 4. – С. 277-284. – DOI 10.18786/2072-0505-2021-49-041.
 4. Современные опции и перспективы системной терапии местнораспространенного и метастатического аденокортикального рака / Я. А. Жуликов, Е. И. Коваленко, В. Ю. Бохян, Е. В. Артамонова // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 36-44. – DOI 10.18027/2224-5057-2021-11-3-36-44.
 5. Рецепторы соматостатина как потенциальная терапевтическая мишень в лечении распространенного аденокортикального рака. Клинический случай / А. А. Коломейцева, В. В. Делекторская, Н. Ф. Орел [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17. – DOI 10.21294/1814-4861-2018-17-2-111-117

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Волковой Натальи Ивановны являются следующие:

1. Ассоциация структуры глюкокортикоидного рецептора и полиморфных вариантов гена *nr3c1* с метаболическими нарушениями/ С.С. Бровкина, И.С. Джериева, Н.И. Волкова и др. // Проблемы эндокринологии. – 2023. – Т. 69. – № 31. С. 50-58. – DOI 10.14341/probl13160
2. Первичная надпочечниковая недостаточность: уроки от COVID-19/ Н.И. Волкова, И.Б. Решетников// В сборнике тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. Москва. – 2021. –С. 280
3. Дифференциальная диагностика образования надпочечника: описание редкого клинического случая/ Н.И. Волкова, Л.А. Ганенко, В.Ю. Мажулин, А.Н. Шевченко// Эндокринная хирургия. – 2018. – Т. 12. – № 3. – С. 150-156. – DOI 10.14341/serg10033
4. Вирилизующая опухоль коры надпочечников, как редкая причина синдрома гиперандрогении / А. В. Шкурина, О. В. Каракетова, И. Ю. Давиденко, Н. И. Волкова // Инновационные технологии в эндокринологии: сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием, Москва, 01–04 марта 2017 года / ФГБУ «Эндокринологический

научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». – Москва: УП Принт, 2017. – С. 543-544.

5. Клиника и диагностика гиперкортицизма/ Н.И. Волкова, М.И. Антоненко//. Ростов-на-Дону – 2017. Монография

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

1. Современные опции и перспективы системной терапии местнораспространенного и метастатического адренокортикального рака / Я.А. Жуликов, Е.И. Коваленко, В.Ю. Бохян [и др.] // Злокачественные опухоли – 2021 – Т.11, №3. – С. 36-44. – DOI 10.18027/2224-5057-2021-11-3-36-44.
2. Особенности морфологической диагностики и определение злокачественного потенциала адренокортикальных опухолей у детей / И.С. Клецкая, Д.В. Рогожин, Д.М. Коновалов [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии – 2018 – Т.17, №3 – С.111-119. – DOI 10.24287/1726-1708-2018-17-3-111-119.
3. Эффективность химиотерапии по схеме GemCap + митотан во 2-й и последующих линиях лечения метастатического адренокортикального рака / Я.А. Жуликов, Е.И. Коваленко, В.Ю. Бохян [и др.] // Тазовая хирургия и онкология – 2022 – Т.126, №3 – С.36–42. DOI: 10.17650 / 2686-9594-2022-12-3-36-42.
4. Феохромоцитома надпочечников в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 2а типа / А.А. Грицкевич, Т.П. Байтман, А.А. Чевина // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова – 2022 – Т. 17, №4. – С.156-161. DOI: 10.25881/20728255_2022_17_4_2_156.
5. Надпочечниковая недостаточность: редкие проявления и трудности своевременной диагностики / Эндокринология: новости, мнения, обучение – 2018 - Т.7, № 3. С. 104–109. DOI: 10.24411/2304-9529-2018-13010.

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

разработана новая система морфологической оценки злокачественного потенциала адренокортикальных опухолей, применимая для всех морфологических подтипов адренокортикального рака у взрослых пациентов;
предложена трехэтапная модель для дифференциального диагноза

адренокортикального рака и аденомы;

доказано наличие морфологических, иммуногистохимических, прогностических, молекулярно-генетических различий между подтипами адренокортикального рака;

введены новые представления о биологическом поведении различных морфологических подтипов адренокортикального рака.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, подтверждающие высокую неоднородность морфологической, иммунофенотипической, молекулярно-генетической картины адренокортикального рака,

применительно к проблематике диссертации результативно использованы методы иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования, включая технологию single-cell секвенирования, молекулярной визуализации маркеров, получения суспензий единичных клеток коры надпочечников и методы математического моделирования,

изучены морфологические особенности различных подтипов адренокортикального рака; наиболее чувствительные и специфичные иммуногистохимические маркеры гистогенеза;

впервые представлены данные о транскриптомном профиле клеток адренокортикального рака на основании результатов single-cell секвенирования,

проведена модернизация существующих математических моделей, систем и алгоритмов для морфологической оценки злокачественного потенциала адренокортикальных опухолей у взрослых пациентов, обеспечивающих получение новых результатов по теме диссертации;

проведена интеграция и сопоставление результатов применения новейшей технологии single-cell секвенирования с изучением геномов единичных клеток адренокортикального рака с результатами использования традиционных методов диагностики адренокортикального рака.

Диссертационная работа Урусовой Л.С. углубляет современные

представления о фундаментальных основах развития адренокортикального рака и может представлять собой научную основу для дальнейших научных исследований в области онкоэндокринологии и патоморфологии.

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

разработаны и внедрены практические рекомендации по персонализированному ведению пациента с адренокортикальным раком с учетом клинических, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик заболевания;

определены морфологические и иммуногистохимические критерии выделения различных морфологических подтипов адренокортикального рака;

выявлены значимые факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с различными морфологическими подтипами адренокортикального рака

создана классификационная трехэтапная модель дифференциальной диагностики адренокортикальных опухолей, которая может быть использована для диагностики всех морфологических подтипов адренокортикального рака у взрослых пациентов;

представлен детальный поэтапный алгоритм морфологической диагностики адренокортикальных опухолей, который включает применение разработанной трехэтапной модели;

разработан интерфейс предложенной трехэтапной модели для автоматического определения результата по введенным параметрам;

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, применением современных лабораторных и

инструментальных исследований, а также использованием современных методов статистической обработки медицинских данных.

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии как в планировании, так и в выполнении исследования на всех этапах, включая анализ литературы по теме диссертации; разработку дизайна исследования; формирование выборки пациентов для каждого из блоков исследования, сбор и оценку клинического материала; выполнение гистологических и иммуногистохимических исследований; обработку, анализ и интерпретацию данных.

Соискателем осуществлялись анализ базы данных, включившей суммарно более 500 записей карт регистра и 73 пациента в клинических исследованиях; анализ результатов более 1000 гистологических и более 5000 иммуногистохимических исследований; анализ биологического материала; статистическая обработка; систематизация, анализ и интерпретация результатов исследования; изложение результатов в виде публикаций, научных докладов, текста диссертации, выводов и практических рекомендаций.

Соискателем выполнены апробация результатов исследования, подготовка и презентация 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 Урусовой Лилии Сергеевны на тему: «Морфологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические диагностические характеристики и факторы прогноза аденокарциномы надпочечника», соблюдены критерии, установленные «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями и дополнениями от 30.07.2014 г. № 723, от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от

26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 28 марта 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной проблемы, имеющей значение для развития эндокринологии и патоморфологии, присудить Урусовой Лилии Сергеевне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 25 докторов наук (21 по специальности 3.1.19 Эндокринология и 4 по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия), участвовавших в заседании, из 31 человека, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 4 человека, проголосовали: за - 25, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель

диссертационного совета,

академик РАН



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Дедов Иван Иванович

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук

[Handwritten signature]

Мазурина Наталия Валентиновна

[Handwritten signature]

«29» марта 2024 г.