

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
Д 208.126.01 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 25.06.2020 г. № 188

**О присуждении Качко Вере Александровне, гражданке Российской
Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.**

Диссертация «Клинические, иммунологические и генетические факторы прогноза высокодифференцированного рака щитовидной железы», по специальностям 14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки) и 14.01.12 – Онкология (медицинские науки) принята к защите 19 декабря 2019 года, протокол № 182/4 диссертационным советом Д 208.126.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117036, г. Москва, улица Дмитрия Ульянова, 11, приказ Рособнадзора 21.12.2009 г. № 2260-2851.

Соискатель Качко Вера Александровна, 1986 года рождения, в 2009 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (в настоящее время ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации) по специальности «лечебное дело».

С 2009 по 2011 год проходила клиническую ординатуру по специальности «эндокринология» в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (в настоящее время Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации), после окончания которой зачислена в аспирантуру по этой же специальности на кафедру эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова (в настоящее время Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)); год окончания – 2015 г.

С 2015 г. по 2017 г. работала научным сотрудником отдела молекулярной онкологии ООО «Евроген Лаб», Москва. С 2017 г. по настоящее время работает медицинским советником по направлению «Эндокринология» в ООО Такеда Фармасьютикалс.

Диссертация выполнена на кафедре эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый Московский Государственный университет имени И.М. Сеченова (в настоящее время ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)) на базе ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России в настоящее время – ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) и на базе отдела молекулярной онкологии лаборатории ООО «Евроген Лаб».

Научные руководители:

- Платонова Надежда Михайловна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России;

- Ванушко Владимир Эдуардович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Официальные оппоненты:

- Демидова Татьяна Юльевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

- Мудунов Али Мурадович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель онкологического отделения хирургических методов лечения №10 (опухолей головы и шеи) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» – в своем положительном заключении, подписанном Черниковым Романом Анатольевичем, доктором медицинских наук, заведующим отделением эндокринной хирургии Клиники высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова СПбГУ и Русаковым Владимиром Федоровичем, кандидатом медицинских наук, сотрудником отделения эндокринной хирургии Клиники высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова СПбГУ, указала, что диссертация Качко В.А. «Клинические, иммунологические и генетические факторы прогноза высокодифференцированного рака щитовидной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата наук по специальностям 14.01.02 –

Эндокринология и 14.01.12 – Онкология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по разработке персонализированного подхода к диагностике и лечению пациентов с новообразованиями щитовидной железы с использованием молекулярно-генетического тестирования, имеющей важное значение для развития эндокринологии и онкологии.

Соискатель имеет 13 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 10 работ, 8 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных результатов диссертационных работ, в том числе 2 из них представлены в международной библиографической и реферативной базе данных SCOPUS. Публикации всецело отражают содержание и основные положения диссертации. Разделы публикаций, отражающие результаты диссертационного исследования, полностью подготовлены автором.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Семкина Г.В., Смирнова (Качко) В.А., Абдулхабирова Ф.М., Ванушко В.Э. Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в динамическом наблюдении пациентов с узловым зобом. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2012, том 8, № 3, С. 30-43.
2. Семкина Г.В., Абдулхабирова Ф.М., Смирнова (Качко) В.А., Ванушко В.Э. Терминологические и классификационные аспекты бетесдовской системы классифицирования цитологических заключений щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2012, том 8, № 4, С. 18-24.
3. Смирнова (Качко) В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М., Ванушко В.Э. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2015, том 11, №2, С.11-24.
4. Качко В.А., Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Зарецкий А.Р. Клинические и молекулярно-генетические факторы прогноза высокодифференцированного рака щитовидной железы // Сборник тезисов

- III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием “Инновационные технологии в эндокринологии”, 2017, С. 350.
5. Зарецкий А.Р., Качко В.А., Платонова Н.М., Ванушко В.Э. Диагностический и прогностический потенциал мутационных тестов при микрокарциномах щитовидной железы // Сборник материалов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Молекулярная диагностика 2017, том 1, С 144-145.
 6. Качко В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Абросимов А.Ю. Диагностика новообразований щитовидной железы // Эндокринная хирургия, 2018, том 12, №3, С.109-127.
 7. Качко В.А., Зарецкий А.Р., Ванушко В.Э., Платонова Н.М., Абросимов А.Ю., Семкина Г.В. Тестирование соматических мутаций: роль в дифференциальной диагностике новообразований щитовидной железы // Эндокринная хирургия, 2019, Т. 13, №1, С.26-41.
 8. Качко В.А., Ванушко В.Э., Платонова Н.М. Прогностическое значение тестирования соматических мутаций и различных методов лечения при высокодифференцированном раке щитовидной железы низкого риска // Эндокринная хирургия, 2019, Т. 13, №2, С.75-88.
 9. Качко В.А., Ванушко В.Э., Платонова Н.М., Абросимов А.Ю., Снигирева Г.П., Тельшева Е.Н. Возможности использования свободно циркулирующей ДНК плазмы крови в дооперационной диагностике при новообразованиях щитовидной железы. // Проблемы эндокринологии. 2019. Т. 65, № 6, С. 400-407. (Опубликована online: doi: <https://doi.org/10.14341/probl11311>. URL: <https://probleendojournals.ru/probl/article/view/11311>).
 10. Качко В.А., Ванушко В.Э., Платонова Н.М., Абросимов А.Ю., Мельниченко Г.А. Соматические мутации в генах *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT*: диагностическая значимость при новообразованиях щитовидной железы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2020, Т. 169, №5, С.600-603.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. Решетова Игоря Владимировича - академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой пластической хирургии, директора Клиники онкологии, реконструктивно-пластической хирургии и радиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
2. Бритвина Тимура Альбертовича - доктора медицинских наук, профессора, руководителя отделения хирургической эндокринологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»;
3. Бирюковой Елены Валерьевны - доктора медицинских наук, профессора кафедры эндокринологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
4. Киселёвой Татьяны Петровны - доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
5. Волковой Натальи Ивановны - доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой внутренних болезней №3, проректора по научной работе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Качко В.А.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован компетентностью специалистов экспертной комиссии в области диагностики и лечения пациентов с новообразованиями щитовидной железы, в том числе с раком щитовидной железы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований был разработан и внедрен комплекс диагностических мероприятий с применением молекулярно-генетического панели *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT*, направленный на улучшение дифференциально-диагностических мероприятий в группе пациентов с новообразованиями щитовидной железы с неопределенным цитологическим заключением Bethesda III-V (2009, 2017). Сформированы представления об использовании молекулярно-генетического исследования циркулирующей ДНК плазмы крови для дооперационной диагностики и неинвазивного мониторинга течения заболевания в группе пациентов высокодифференцированным раком щитовидной железы низкого риска. Доказано, что при высокодифференцированном раке щитовидной железы группы низкого риска хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии более оправданно, в сравнении с более агрессивной лечебной тактикой с удалением лимфоузлов центральной зоны шеи - VI уровень и проведением радиойодтерапии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказаны положения, которые значимо расширяют представления о патогенетических механизмах взаимосвязи рака щитовидной железы и мутаций в «горячих точках» генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EIF1AX* и *TERT*. Изложены положения, позволяющие внедрить молекулярно-генетическое тестирование в алгоритм диагностики и лечения пациентов с фолликулярными новообразованиями щитовидной железы с неопределенным цитологическим заключением Bethesda III-V (2009, 2017), что приведет к сокращению числа неоправданных операций. Раскрыты возможности

различных вариантов комплексного лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы в группе пациентов низкого риска с исключением из протокола более агрессивных методов лечения, в частности, удаление лимфоузлов центральной зоны шеи (VI уровень), проведение радиойодтерапии и широким внедрением органосохраняющих операций в этой группе пациентов, что приведет к сокращению числа послеоперационных осложнений. Полученные данные могут служить основой для персонализации терапии высокодифференцированного рака щитовидной железы.

Диссертационная работа Качко В.А. раскрывает перспективные направления для дальнейших научных исследований в области изучения молекулярно-генетических изменений, ассоциированных с высокодифференцированным раком щитовидной железы и персонализации лечения пациентов с новообразованиями щитовидной железы.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что на основании положений, разработанных применительно к проблематике диссертации, был разработан и внедрен комплекс молекулярно-генетического тестирования, направленный на решение проблемы дифференциальной диагностики фолликулярных новообразований щитовидной железы с неопределенным цитологическим заключением Bethesda III-V (2009, 2017), что приведет к сокращению неоправданных операций в данной группе пациентов. Сформулированы положения, позволяющие на основании формирования точных прогностических критериев, в условиях выбора оптимальной тактики лечения пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы, обосновать как органосохраняющие операции, так и более агрессивные вмешательства, включая показания к тиреоидэктомии, удалению лимфоузлов центральной зоны шеи (VI уровень), проведению радиойодтерапии и супрессивной терапии. Сформулированы практические рекомендации, которые могут войти в алгоритм диагностики и лечения пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы и позволят

индивидуализировать показания и противопоказания к проведению оперативного вмешательства с учетом выявленных генетических маркеров.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования, большим 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 активном участии на всех этапах проведения диссертационной работы, как в планировании, так и в выполнении исследования на всех этапах: анализе литературы по теме диссертации, создании и разработке дизайна всех этапов исследования, сборе и оценке клинического материала, статистической обработке и анализе полученных данных. Кроме того, в процессе работы соискатель лично производил подготовку биологического материала к молекулярно-генетическим исследованиям, выделение ДНК, определение концентрации ДНК, а также ПЦР в реальном времени с обогащением по мутациям с последующим секвенированием продуктов ПЦР по Сэнгеру для определения мутаций в горячих точках генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и ПЦР с последующим секвенированием продуктов ПЦР по Сэнгеру для определения мутаций *TERT*, *EIFAX*. Изданные научные работы, в том числе написанные в соавторстве, представляют результат преимущественно личного научного вклада диссертанта.

В диссертации Качко В.А. «Клинические, иммунологические и генетические факторы прогноза высокодифференцированного рака щитовидной железы» 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 Положении о присуждении ученых степеней». Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по разработке персонализированного подхода к диагностике и лечению пациентов с новообразованиями щитовидной железы с использованием молекулярно-генетического тестирования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 25 июня 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Качко Вере Александровне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 28 человек, из них 25 докторов наук по специальности 14.01.02 – эндокринология (медицинские науки) и 3 доктора наук по специальности 14.01.12 – онкология (медицинские науки), участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета и дополнительно введенных на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за – 28, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета Д 208.126.01,
Академик РАН



Петеркова Валентина
Александровна

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Платонова Надежда
Михайловна

« 26 » июня 2020 г.