

**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 30.11.2023 г. № 234

О присуждении Шевэ Анастасии Людмиле, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Синдром Кушинга при макронодулярной двусторонней гиперплазии коры надпочечников: оценка эффективности односторонней адреналэктомии и иммуногистохимическая верификация aberrантных и аутопических рецепторов» по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) принята к защите 21.09.2023 г. (протокол № 231/3) 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 Шевэ Анастасия Людмила, 1993 года рождения, в 2017 году лечебный факультет Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова по специальности «Лечебное дело». С 2018 по 2020 год проходила обучение в клинической ординатуре, затем с 2020 по 2023 год в аспирантуре ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России, по специальности эндокринология.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного

бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Бельцевич Дмитрий Германович, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий хирургическим отделением № 1 Отдела хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

- **Волкова Наталья Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №3 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

- **Животов Владимир Анатольевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии с курсом хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

В положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедры факультетской хирургии Санкт-Петербургского государственного университета Кащенко Виктором Анатольевичем указано, что диссертационная работа Шевэ Анастасии Людмилы на тему «Синдром Кушинга при макронодулярной двусторонней гиперплазии коры надпочечников: оценка эффективности односторонней адреналэктомии и иммуногистохимическая верификация aberrантных и аутопических рецепторов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология,

является завершенной научно-квалификационной работой, в которой затронута важная научно-практическая тематика – изучению характеру рецепторной экспрессии в узловой ткани надпочечников, а так же разработке новых подходов ведения пациентов с МДГН. Подчеркивается, что работа имеет и высокую практическую значимость. В ходе исследования разработан алгоритм лечения и послеоперационного ведения пациентов с МДГН. Результаты диссертационного исследования могут быть рекомендованы для использования в практическом здравоохранении.

Соискатель имеет 6 печатных работ по теме диссертации, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ. Работы посвящены диагностике и лечению пациентов с образованиями надпочечника, а также исследованию рецепторного статуса узловых образований при МДГН, что полностью отражает суть и результаты диссертационного исследования.

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 7,5 печатных листа, наиболее значимыми работами являются:

1. **Шевэ А.**, Селиванова Л.С., Кузнецов Н.С., Деркач Д.А., Юкина М.Ю., Бельцевич Д.Г. Иммуногистохимическое исследование экспрессии аберрантных/эутопических рецепторов у пациентов с макронодулярной гиперплазией надпочечников // Проблемы Эндокринологии.— 2020. — Т. 66. — No 6. — С. 4-12

2. **Anastassia Chevais, Dmitry Beltsevich, Daria Ladygina.** Isolated Primary Pigmented Micronodular Adrenal Disease. Unilateral or Bilateral Adrenalectomy? Two Cases Report, Journal of the Endocrine Society, Volume 4, Issue

3. Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Ладыгина Д.О., Шевэ А. Проект клинических рекомендаций «Инциденталомы надпочечника» // Эндокринная хирургия. — 2021. — Т. 15. — No 1. — С. 4-26

4. Шевэ А., Елфимова А.Р., Бельцевич Д.Г. Клинико-лабораторные особенности макронодулярной двусторонней гиперплазии надпочечников // Проблемы эндокринологии. — 2023. — Т. 69. — No3. — С.61-70

5. Шевэ А., Бельцевич Д.Г., Елфимова А.Р., Деркач Д.А., Романова А.Н., Эбзеева А.К. Односторонняя адреналэктомия при двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников // Эндокринная хирургия. — 2023. — Т. 17. — No 1. — С. 28-38

6. Шевэ А., Бельцевич Д.Г., Абросимов А.Ю., Деркач Д.А., Лазарева А.А. Клинико-генетическая гетерогенность двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников. Эндокринная хирургия. — 2021. — Т.15— №1— С.27-35

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. Сергийко Сергея Владимировича, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой общей и детской хирургии «ФГБУ ВО ЮУГМУ» Минздрава России, ведущий специалист Челябинского областного центра эндокринной хирургии;

2. Бритвина Тимура Альбертовича, доктора медицинских наук, руководителя отделения эндокринной хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;

3. Смольянской Веры Анатольевны, доктора медицинских наук, профессора Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Шевэ Анастасии Людмилы.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных

специалистов в области клинической эндокринологии, по вопросам диагностики и лечения пациентов с образованиями надпочечника. 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 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. Случай ТЭЛА на фоне экзогенного гиперкортицизма у пациента с мембранозным гломерулонефритом| С.А. Тумасова, Н.И. Волкова//В книге: 74-я Итоговая научная конференция студентов Ростовского государственного медицинского университета. сборник материалов. Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону . – 2020. –С. 49-51.

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

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Животова Владимира Анатольевича являются следующие:

1. Феохромоцитома надпочечников в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 2а типа/ А.А. Грицкевич, Т.П.

Байтман, А.А. Чевина, А.Ю. Борукаев, Н.А. Карельская, В.А. Оганян, Е.Ю. Грицкевич, К.А. Петросян, В.А. Животов, Е.И. Поддубный// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова – 2022. – Т. 17. – № 4-2. –С. 156-161.

2. Эндокринная хирургия и маммология в Пироговском Центре/ П.С. Ветшев, В.А. Животов, А.И. Ландяк и другие// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова – 2022. – Т. 17. – № 4. – С. 82-87

3. Выбор метода хирургического лечения при доброкачественных опухолях надпочечников/ П.С. Ветшев, П.Л. Янкин, В.А. Животов и другие// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2017. – Т. 12. – № 4-2. –С.129-136.

4. Верность пироговским традициям и высокие медицинские технологии в современной хирургии пироговского центра/ Ю.М. Стойко, А.Л. Левчук, В.А. Животов, П.Д. Кузьмин П.Д.// Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.– 2017. – Т. 12. – № 4-1. –С.36-40

5. Феохромоцитомы с эктопической продукцией АКТГ: разбор клинических случаев/ Е.И. Марова, И.А. Воронкова, А.М. Лапшина, С.Д. Арапова, Н.С. Кузнецов, Л.Я. Рожинская, В.А. Животов и другие// Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12. – № 3. –С. 46-52.

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

1. Щербаков И.Е., Черников Р.А., Русаков В.Ф., Федоров Е.А., Федотов Ю.Н., Саблин И.В., Чинчук И.К., Слепцов И.В., Краснов Л.М., Реброва Д.В., Уварова М.А., Иванов А.В. Современные возможности применения стероидного профиля мочи для диагностики аденокортикального рака // Эндокринная хирургия. 2020. Т. 14. No 1. С. 4-13.

2. Русаков В.Ф., Щербаков И.Е., Чинчук И.К., Савельева Т.В., Реброва Д.В., Логинова О.И., Придвижкина Т.С., Черников Р.А., Краснов Л.М., Федотов Ю.Н., Федоров Е.А., Саблин И.В., Слепцов И.В., Шихмагомедов Ш.Ш., Згода Е.А. Диагностическая значимость компьютерной томографии в комплексном обследовании больных с аденокортикальным раком //

Проблемы эндокринологии. 2022. Т. 68. No 4. С. 13-29.

3. Rebrova D.V., Rusakov V., Fedorov E., Krasnov L.V., Sleptsov I.V., Chernikov R.A., Semenov A., Chichuk I., Sablin I.V., Pushkaruk A., Shihmagomedov Sh., Mikhailichenko V.Yu., Parshin D.S. Challenging Case of Pheochromocytoma With Elevated Calcitonin Level // Archiv EuroMedica. 2022. Т. 12. No 3. С. 16.

4. Реброва Д.В., Русаков В.Ф., Федоров Е.А., Краснов Л.М., Ворохобина Н.В., Шихмагомедов Ш.Ш., Воробьев С.Л., Слепцов И.В., Черников Р.А., Савельева Т.В., Семенов А.А., Чинчук И.К., Саблин И.В., Придвижкина Т.С., Федотов Ю.Н. Редкий случай феохромоцитомы с гиперсекрецией кальцитонина // Фарматека. 2021. Т. 28. No 4. С. 90-98.

5. Реброва Д.В., Ворохобина Н.В., Имянитов Е.Н., Русаков В.Ф., Краснов Л.М., Слепцов И.В., Черников Р.А., Федоров Е.А., Семенов А.А., Чинчук И.К., Саблин И.В., Алексеев М.А., Кулешов О.В., Федотов Ю.Н. Клиническо- лабораторные особенности наследственных феохромоцитом и параганглиом // Проблемы эндокринологии. 2022. Т. 68. No 1. С. 8-17.

6. Реброва Д.В., Русаков В.Ф., Черников Р.А., Слепцов И.В., Краснов Л.М., Чинчук И.К., Федоров Е.А., Семенов А.А., Бузанаков Д.М., Тимофеева Н.И. Вторичный остеопороз при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1 типа // Остеопороз и остеопатии. 2022. Т. 25. No 3. С. 105.

7. Шихмагомедов Ш.Ш., Фёдоров Е.А., Чинчук И.К., Реброва Д.В., Щербаков И.Е., Черников Р.А., Краснов Л.М., Згода Е.А., Русаков В.Ф., Слепцов И.В. Опыт применения различных доступов для хирургического лечения заболеваний надпочечников // Таврический медико-биологический вестник. 2022. Т. 25. No 3. С. 131-135.

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

разработана научная концепция, подтверждающая значение экспрессии аберрантных и эутопических рецепторов в патогенезе макронодулярной двусторонней гиперплазией коры надпочечников (МДГН);

предложен новый подход к исследованию постоперационного материала при МДГН с иммуногистохимическим определением аутопических и аберрантных рецепторов;

доказана эффективность односторонней адреналэктомии (ОА) у больных с МДГН, как метода, позволяющего достичь ремиссии гиперкортицизма.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

впервые в мире проведена оценка рецепторной экспрессии в послеоперационном материале у пациентов с МДГН и в неизменной ткани надпочечников, применительно к тематике диссертации результативно использован метод иммуногистохимического исследования;

изложены данные, подтверждающие множественную кластерную рецепторную экспрессию в тканях, которые объясняют причины низкой эффективности терапии и феномен быстрого ускользания эффекта от проводимого лечения;

проведена модернизация диагностики надпочечниковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде у пациентов с АКТГ-независимым гиперкортицизмом при МДГН.

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

разработаны и внедрены рекомендации по лечению и послеоперационному ведению пациентов с МДГН;

доказана высокая эффективность односторонней адреналэктомии в качестве первого этапа лечения синдрома Кушинга при МДГН, как метода, приводящего к ремиссии заболевания;

представлено отрезное значение уровня кортизола (менее 325 нмоль/л), определенного на первые сутки после односторонней адреналэктомии, которое может быть использовано в качестве прогностического маркера развития надпочечниковой недостаточности.

Диссертационная работа Шевэ А. Л. значительно расширяет современные представления о проблеме МДГН 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

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования, использованием достаточного клинического материала и полнотой клинико-лабораторного обследования пациентов, использованием современных методов лабораторно-инструментальной диагностики, 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 Шевэ Анастасии Людмилы на тему: «Синдром Кушинга при макронодулярной двусторонней гиперплазии коры надпочечников: оценка эффективности односторонней адреналэктомии и иммуногистохимическая верификация аберрантных и эутопических рецепторов» соблюдены критерии, установленные «Положением о порядке

присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями, внесенными в последующие редакции. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной изучению и разработке новых подходов ведения пациентов с МДГН, что имеет важное значение для развития эндокринологии. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 30 ноября 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития эндокринологии присудить Шевэ Анастасии Людмилы ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 22 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 31 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 21, против - 1, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета,
академик РАН



Дедов Иван Иванович

Ученый секретарь *3*
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

«01» декабря 2023 г.