

**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 29.09.2022 г. № 213

**О присуждении Крупиновой Юлии Александровне, гражданке
Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.**

Диссертация «Предоперационная диагностика рака околощитовидных желез и прогнозирование его рецидива с использованием математического моделирования и молекулярно-генетических параметров» по специальности 3.1.19. эндокринология (медицинские науки) принята к защите 26.05.2022 г. Протокол № 210/1 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 Крупинова Юлия Александровна, 1990 года рождения, в 2013 году окончила лечебный факультет Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (ныне Сеченовский Университет), по специальности «лечебное дело», диплом № 107718 0243818.

С 2013 по 2014 гг. проходила обучение в клинической интернатуре в университетской клинической больнице № 1 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, по специальности «терапия».

С 2014 по 2016 гг. проходила обучение в клинической ординатуре ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России, по специальности «Эндокринология».

В 2018 г. прошла первичную переподготовку в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по специальности «Онкология»

С 2016 года по настоящее время работает в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в должности врача-эндокринолога отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

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

Научный руководитель: Мокрышева Наталья Георгиевна, член-корреспондент РАН, доктор медицинский наук, директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

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

- Ветшев Петр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор 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 «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России Бирюковой Еленой Валерьевной, указано, что диссертация Крупиновой Юлии Александровны «Предоперационная диагностика рака околощитовидных желез и прогнозирование его рецидива с использованием математического моделирования и молекулярно-генетических параметров» является законченной научно-квалификационной работой, в которой отражены научно-практическая ценность работы, обоснованность и достоверность результатов диссертационного исследования. Подчеркивается, что диссертационная работа Крупиновой Ю.А. обладает достаточной теоретической значимостью, поскольку задачи работы логично выходят из поставленной цели, которая в свою очередь сформирована на основе глубокого анализа литературы и направлена на решение актуальных вопросов в этой области. Полученные результаты обладают также не меньшей практической ценностью, так как в ходе исследования разработан способ дифференциальной диагностики, позволяющий выделить группу пациентов с повышенным риском наличия рака ОЩЖ и планировать расширенный объем хирургического вмешательства, который рекомендуется внедрить в клиническую практику.

Соискатель имеет 18 печатных работ по теме диссертации, в том числе 5 статей по результатам исследования в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ. Работы посвящены проблеме рака околощитовидных желез, его предоперационной дифференциальной диагностике, принципам послеоперационного ведения и возможностям лечения, 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 9,5 печатных листа, наиболее значимыми работами являются:

1. **Крупина Ю.А.**, Воронкова И.А., Айнетдинова А.Р. и др. Многоцентровое ретроспективное исследование клинико-лабораторных предикторов и морфологических характеристик рака околощитовидной железы // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76. – № 1. – С. 111-124. – DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201109.
2. **Krupinova J.**, Mokrysheva N., Petrov V. et al. Serum circulating miRNA-342-3p as a potential diagnostic biomarker in parathyroid carcinomas: A pilot study // Endocrinology, Diabetes and Metabolism. – 2021. – DOI: 10.1002/edm2.284.
3. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., **Крупина Ю.А.** и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67. – № 4. – С. 94-124. – DOI: 10.14341/probl12801.
4. Eremkina A., **Krupinova J.**, Dobрева E. et al. Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism // Endocrine Connections. – 2020. – Т. 9. – № 10 – С. 1019-1027. DOI: 10.1530/EC-20-0380.
5. Мокрышева Н.Г., **Крупина Ю.А.**, Мирная С.С. Клинические и лабораторно-инструментальные возможности предоперационной диагностики рака околощитовидных желез. // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – № 3. – С.136-145. – DOI: 10.14341/serg20173136-145.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. Решетова Игоря Владимировича, академика РАН, профессора, директора Института кластерной онкологии им. Проф. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), лауреата Государственной премии РФ;
2. Полякова Андрея Павловича, доктора медицинских наук, заведующего отделением микрохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ;
3. Черникова Романа Анатольевича, доктора медицинских наук, заведующего отделением эндокринологии и эндокринной хирургии, Клиники высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова СПбГУ.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Крупиновой Юлии Александровны.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в области клинической эндокринологии, по вопросам диагностики и лечения пациентов с патологиями околощитовидных желез. 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 Демидовой Татьяны Юльевны:

1. Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Манифестная форма первичного гиперпаратиреоза. клиническое наблюдение // РМЖ. №12 от 25.12.2019 с. 29-32
2. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г. Особенности коррекции минеральных нарушений у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом при хронической болезни почек // Review. 2019. Т. 10. № II. С. 107. стр. 107-114
3. Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа // РМЖ. №11(II) от 29.10.2018 стр. 116-121
4. Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа // Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 59–62. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.59-62

5. Т.Ю. Демидова, В.В. Едзаева, Е.Н. Томилова. Клинический случай первичного гиперпаратиреоза // Терапия. №5 (23) – 2018 – С. 116-121

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Ветшева Петра Сергеевича являются следующие:

1. Животов В.А., Дрожжин А.Ю., Ветшев П.С. Топическая диагностика поражений околощитовидных желез // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. № 12 (4-2) – 2017 – С.100-106.

2. Ветшев П.С., Аблицов А.Ю., Животов В.А., Дрожжин А.Ю., Поддубный Е.И. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза с редкой эктопией аденомы околощитовидной железы // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. № 13 (1) — 2018 — С. 58-61.

3. Ветшев П.С., Дрожжин А.Ю., Животов В.А., Янкин П.Л., Поддубный Е.И., Крастынь Э.А. Современный подход к диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. № 6 — 2019 — С. 26-34. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201906126>

4. Ветшев П.С., Янкин П.Л., Животов В.А., Поддубный Е.И., Дрожжин А.Ю., Прохоров В.Д. Факторы риска и прогнозирование нарушений голоса после хирургического лечения заболеваний щитовидной и околощитовидных желез // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. №4 — 2019 — С. 5-14.

5. Ветшев П.С., Животов В.А., Аблицов А.Ю., Дрожжин А.Ю., Судилова В.В. Сочетание многоузлового токсического зоба и первичного гиперпаратиреоза с редкой эктопией паратиреоидной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. №1 — 2020 — С. 89-93.

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

1. Бирюкова Е.В., Шинкин М.В., Звенигородская Л.А. Гиперкальциемия в практике клинициста: фокус на первичный гиперпаратиреоз // Лечение и профилактика. – 2021. - Т. 11. № 3. С. 40-48.

2. Егшатын Л.В. Селективный активатор рецепторов витамина D (парикальцитол) и его потенциальные преимущества у гемодиализных пациентов с вторичным гиперпаратиреозом // Медицинский совет. - 2022. Т. 16. № 10. С. 132-139.

3. Егшатын Л.В. Применение парикальцитола в комбинации с цинакальцетом при вторичном гиперпаратиреозе у пациента с хронической болезнью почек 5 стадии на заместительной почечной терапии программным гемодиализом // Нефрология. - 2020. Т. 24. № 6. С. 100-106.

4. Егшатын Л.В. Новый кальцимиметик эвокальцет для лечения вторичного гиперпаратиреоза на фоне хронической болезни почек с небольшим влиянием на желудочно-кишечный тракт и изоформы цитохрома р450 in vivo и in vitro // Остеопороз и остеопатии. 2019. Т. 22. № 3. С. 27-33.

5. Егшатын Л.В. Неклассические эффекты витамина D // Ожирение и метаболизм. 2018. Т. 15. № 1. С. 12-18.

6. Егшатын Л.В., Возняк А.А., Евлоева М.И., Марданова Ф.Е., Мкртумян А.М. От стремления изменить внешность до паратгормон-независимой гиперкальциемии: осложнения косметологических инъекций // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 25. С. 56-60.

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

разработана новая методика предоперационной дифференциальной диагностики рака и атипических аденом с доброкачественными новообразованиями ОЦЖ,

предложено иммуногистохимическое исследование экспрессии парафибромина для исключения герминальной мутации в *CDC73*

определены критерии дифференциальной диагностики карцином и атипических аденом от аденом околощитовидных желез (ОЦЖ), базирующиеся на определении паратиреоидного гормона (ПТГ) показателей фосфорно-кальциевого обмена, объема опухоли при УЗИ.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что для пациентов с карциномой и атипических аденом характерно более агрессивное течение первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), чем для пациентов с аденомой ОЦЖ, а пациенты с карциномами и атипическими аденомами между собой не отличаются по лабораторным и инструментальным характеристикам,

впервые в мире проведен сравнительный анализ профиля циркулирующих микроРНК в сыворотке крови у пациентов с карциномой и аденомой ОЦЖ,

определена диагностическая ценность циркулирующих микроРНК в дифференциальной диагностике рака и аденомы ОЦЖ,

определена диагностическая ценность утраты экспрессии парафибромина для выявления у пациента герминальной мутации в гене *CDC73*,

доказано, что у пациентов с раком ОЦЖ и герминальной мутацией в гене *CDC73* повышается частота развития рецидива.

Диссертационная работа Крупиновой Ю.А. значительно расширяет современные представления о карциномах и атипических ОЦЖ и может послужить как основой для совершенствования алгоритмов диагностики, персонализированного мониторинга и лечения пациентов данной когорты, так и для дальнейших фундаментальных исследований по указанной тематике на базе других научно-исследовательских организаций.

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

разработан неинвазивный математический способ, позволяющий с высокой вероятностью исключать диагноз карциномы (от 99% до 100%) и атипических аденом (в 100%) и планировать необходимый объем хирургического вмешательства,

установлено, что точка отсечения CRT (cycle relative threshold) циркулирующей микроРНК-342-3р в сыворотке крови более 27,5 может служить способом исключения аденомы ОЦЖ,

определено, что ИГХ-исследование экспрессии парафибромина может быть рекомендовано для исключения герминальной мутации в *CDC73* с вероятностью ПЦОР (прогностическая ценность отрицательного результата) = 100% (ДИ: 91%-100%).

определены отрезные точки для дифференциальной диагностики карцином и атипических аденом от аденом: уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) более 439 пг/мл, ионизированного кальция крови более 1,45 ммоль/л, альбумин-скорректированного кальция более 3,02 ммоль/л, щелочной фосфатазы (ЩФ) более 190 ед/л, размер опухоли по ультразвуковому исследованию (УЗИ) более 22,5 мм, объем опухоли по УЗИ более 1,947 см³,

определены неблагоприятные факторы развития рецидива рака ОЦЖ.

По результатам работы установлено, что при наличии экспрессии парафибромина как в первичной опухоли, так и в метастазах рака ОЦЖ по результатам ИГХ-исследования проведение генетического исследования *CDC73* нецелесообразно, за исключением случаев высокой вероятности наследственной формы заболевания (наличие других компонентов синдрома или мутации у родственника первой линии).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования, большим числом наблюдений, 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, а также его выполнении на всех этапах, включая: анализ данных литературы; формирование выборки пациентов и оценку клинического материала; обработку, анализ и интерпретацию данных. Соискателем осуществлялись систематизация, анализ и интерпретация 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 Крупиновой Юлии Александровны на тему: «Предоперационная диагностика рака околощитовидных желез и

прогнозирование его рецидива с использованием математического моделирования и молекулярно-генетических параметров» 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 молекулярно-генетических и клинических особенностей пациентов с карциномой и атипических аденом ОЩЖ, разработке метода предоперационной диагностики рака ОЩЖ, определению факторов неблагоприятного течения заболевания. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 29 сентября 2022 года диссертационный совет принял решение за решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития эндокринологии присудить Крупиновой Юлии Александровне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 24 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 24, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета,
академик РАН

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук



Дедов Иван Иванович



Мазурина Наталья Валентиновна

«30» сентября 2022 г.