

**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 18.05.2023 г. № 227

**О присуждении Янар Эде Альперовне, гражданке Российской  
Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.**

Диссертация «Эндогенный гиперкортицизм у детей: спектр стероидов, молекулярная генетика и топическая диагностика в персонализации лечения» по специальности 3.1.19. эндокринология (медицинские науки) принята к защите 02.03.2023 г. (протокол № 222/3) 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 Рособрнадзора 21.12.2009 г. №2260-2851.

Соискатель Янар Эда Альперовна, 1993 года рождения, в 2016 году окончила Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (ныне Сеченовский Университет) по специальности «лечебное дело», диплом №107718 0765078, рег. номер 16-1421.

С 2016 по 2018 год проходила обучение в клинической ординатуре ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России по специальности детская эндокринология. С 2018 по 2021 года проходила обучение в клинической аспирантуре по специальности «Эндокринология» ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ. С 2021 года по настоящее время работает в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в должности

врача-детского эндокринолога, научного сотрудника в детском отделении наследственных заболеваний и эндокринопатий раннего возраста ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

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

**Научный руководитель:** доктор медицинский наук, профессор, академик РАН Петеркова Валентина Александровна.

**Официальные оппоненты:**

- 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;

- Гринёва Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института эндокринологии, заведующая кафедрой эндокринологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

дали положительные отзывы на диссертацию.

В рамках дискуссии в отзыве Астафьевой Л.И. были обсуждены следующие замечания и вопросы:

1. Проводили ли Вы сравнение частоты встречаемости мутации USP8 у детей и взрослых с гиперкортицизмом и опухолями с другой гормональной активностью?

В данное исследование входил только поиск наличия соматических мутаций у детей с кортикотропиномами. По данным литературы частота встречаемости USP8-мутаций у взрослых и детей колеблется от 30 до 60%, мутации в данном гене встречались только у пациентов с кортикотропиномами.

2. Возможные причины задержки темпов роста у детей с гиперкортицизмом? Сроки назначения препаратов гормона роста у детей с СТГ-дефицитом после лечения?

Есть несколько теорий по вопросу снижения темпов роста у детей при гиперкортицизме, одной из которых является влияние кортизола на рецепторы к соматостатину. Терапия гормоном роста назначается только после достижения ремиссии заболевания, на фоне персистенции гиперкортицизма терапия неэффективна. После проведения хирургического лечения повторное обследование проводится в среднем через 3-6 мес и при подтверждении ремиссии заболевания, назначается терапия рекомбинантным гормоном роста.

3. Целесообразно ли проведение селективного забора крови из нижних каменистых синусов у детей?

Проведение селективного забора крови из нижних каменистых синусов целесообразно для дифференциальной диагностики различных вариантов АКТГ-зависимого гиперкортицизма у детей, различий в результативности при сравнении со взрослыми пациентами нет.

В рамках дискуссии в отзыве Гриневой Е.Н. были обсуждены следующие замечания и вопросы:

1. Формулировка 4 задачи в автореферате не соответствует ее формулировке в диссертации.

В диссертационной работе задача звучит, как: Анализ молекулярных особенностей эндогенного гиперкортицизма, в том числе и поиск соматических мутаций у детей с кортикотропиномами для оценки особенностей течения заболевания.

В автореферате: Проанализировать молекулярные особенности эндогенного гиперкортицизма и провести поиск соматических мутаций у детей с кортикотропиномами.

Таким образом, несмотря на изменение формулировки, суть задачи осталась прежней.

2. На стр. 92 написано, что образцы «удаленной ткани для проведения

молекулярно-генетического исследования ... были доступны у 14 пациентов с БИК», однако в таблице 19 указано, что медиана размера аденомы в мм. равнялась 2,5 с интерквартильными интервалами [0,0;6,0]. Таким образом, не совсем понятно, каким образом из аденомы 0,0 мм был получен материал. Также, довольно трудно утверждать, что USP8-мутация отсутствовала, поскольку не представлены доказательства того, что материал был получен именно из аденомы гипофиза. Кроме того, вряд ли стоит рассчитывать медиану и межквартильный интервал для группы, состоящей из 3 человек (таб.19).

Представленные в таблице 19 данные о размерах аденомы получены из описания МРТ головного мозга. Для проведения полноэкзомного секвенирования проводился отбор FFPE блоков с подтвержденным патоморфологически наличием ткани кортикотропиномы в достаточном количестве для выделения ДНК и проведения исследования.

Медиана и квартили были представлены с целью попытки показать наличие определенной тенденции к крупным размерам аденомы в группе, однако учитывая малое количество участников, что являлось ограничением данного фрагмента исследования, что прописано в тексте работы, статистически значимых различий не могло быть получено, и эти данные не вынесены в заключение работы.

3. Как следует из дизайна исследования, у всех больных с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом была подтверждена кортикотропинома. Значит ли это, что не было случаев АКТГ-эктопии, или, например, эктопической продукции КТРГ (или АКТГ-КТРГ), при наличии которой, как известно, результаты катетеризации тоже указывают на аденому гипофиза?

Пациенты с АКТГ-эктопированным синдромом не были изначально включены в исследование в связи с малочисленностью группы. Соответственно, в исследование попали только пациенты с кортикотропиномами. При анализе всех пациентов с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом встречались пациенты, у которых по результатам селективного забора из нижних каменистых синусов со стимуляцией десмопрессином был подтвержден диагноз АКТГ-эктопированного синдрома, далее диагноз был подтвержден морфологически после радикального лечения. В исследуемой группе по результатам морфологического исследования у всех пациентов (n=20) было подтверждено наличие кортикотропиномы, таким образом пациентов с эктопической продукцией КТРГ в исследуемой группе не было.

4. Согласно разделу 3.1.4 катетеризация НКС была выполнена 20 детям, результаты получены у 13. В связи с этим не совсем понятно, что произошло с оставшимися 7: 1) катетеризация не получилась; 2) результаты указывали на непитуитарный источник автономной пролукции АКТГ; 3) другие причины, и т.д.?

Результаты селективного забора из нижних каменистых синусов со стимуляцией десмопрессином были получены у всех пациентов, включенных в данный фрагмент исследования (n=20), у 13 пациентов были получены данные о латерализации опухоли и по данным катетеризации, и в ходе оперативного лечения.

**Ведущая организация** - Федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, заслуженным деятелем науки Российской Федерации, Смирновым Иваном Евгеньевичем и кандидатом медицинских наук Бржезинской Любовью. Борисовной, указано, что диссертация Янар Эды

Альперовны на тему: «Эндогенный гиперкортицизм у детей: спектр стероидов, молекулярная генетика и топическая диагностика в персонализации лечения», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – повысить качество ведения пациентов детского возраста с эндогенным гиперкортицизмом. Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое и теоретическое значение для клинической эндокринологии.

Соискатель имеет 11 печатных работ по теме диссертации, в том числе 2 статьи по результатам исследования в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ. Работы посвящены молекулярно-генетическим основам, масс-спектрометрическим характеристикам синдрома Кушинга у детей и анализу результатов радикального лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга детского возраста, полностью отражают 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 6,1 печатных листа, наиболее значимыми работами являются:

1. Янар Э.А., Маказан Н.В., Орлова Е.М., Карева М.А. Молекулярно-генетические основы болезни Иценко–Кушинга у детей и перспективы таргетной терапии. // Проблемы Эндокринологии. 2020. – Т. 66. – № 6. – С. 39 – 49. <https://doi.org/10.14341/probl12676>
2. Янар Э.А., Маказан Н.В., Карева М.А., Воронцов А.В., Владимирова В.П., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А. Зависимость течения болезни



Иценко–Кушинга и результатов радикального лечения от МР-картины гипопиза у детей. // Проблемы Эндокринологии. 2022. – Т. 68. – №3. – С.93-104. <https://doi.org/10.14341/probl12854>

3. Янар Э.А., Маказан Н.В., Иоутси В.А., Карева М.А., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А. Особенности стероидного профиля при заболеваниях надпочечников у детей. // Проблемы Эндокринологии. 2022. – Т. 68. – №6. – С.110-120. <https://doi.org/10.14341/probl13166>.

**На автореферат диссертации поступили отзывы:**

1. Болотовой Нины Викторовны, доктора медицинских наук, заведующей кафедрой, профессора кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России;

2. Малиевского Олега Артуровича, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России.

3. Кияева Алексея Васильевича, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Янар Эды Альперовны.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в области клинической эндокринологии, по вопросам диагностики и лечения пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. 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 Астафьевой Людмилы Игоревны являются следующие:

1. Современные аспекты хирургического лечения болезни Иценко-

Кушинга / Абдали А., Астафьева Л.И., Трунин Ю.Ю., Чернов И.В., Сиднева Ю.Г., Абдилатипов А.А., Калинин П.Л. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2021. – Т. 85. – № 4. – С. 111-117.

2. Применение различных вариантов эндоскопического трансфеноидального удаления кортикотропином с целью повышения частоты и длительности ремиссии. / Ашраф А., Чернов И.В., Шкарубо А.Н., Кутин М.А., Фомичев Д.В., Шарипов О.И., Трунин Ю.Ю., Андреев Д.Н., Абдилатипов А.А., Астафьева Л.И., Абдали Б., Курносов А.Б., Чмутин Г.Е., Калинин П.Л. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2021. – № 2. – С. 143-152.

3. Микроаденомы гипофиза: современное состояние методов диагностики и лечения. / Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Сиднева Ю.Г., Чернов И.В., Калинин П.Л. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2020. – Т. 84. – № 2. – С. 110-120.

4. Современные принципы диагностики и консервативного лечения болезни Иценко-Кушинга / Абдали А., Астафьева Л.И., Калинин П.Л., Трунин Ю.Ю., Чернов И.В., Чмутин Г.Е., Бадцах З.А., Гул Ш.Ш., Симфукве К. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – № 10. – С. 67-79.

5. Применение стереотаксической радиохирургии и радиотерапии в лечении болезни Иценко-Кушинга / Абдали А., Астафьева Л.И., Трунин Ю.Ю., Голанов А.В., Калинин П.Л., Бадцах З.А., Чмутин Г.Е., Ширзад Г.Ш. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – № 11. – С. 57-65.

6. Водно-электролитные нарушения после трансфеноидального удаления опухолей гипофиза / Астафьева Л.И., Асанте Э., Ибрагим Самех Р.А., Абдали А., Манджиева И.Н., Шкарубо А.Н., Кутин М.А. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – № 5. – С. 17-24.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Гринёвой Елены Николаевны являются следующие:

1. A comprehensive approach to predicting the outcomes of transsphenoidal endoscopic adenomectomy in patients with Cushing's disease / Kuritsyna



N.V., Tsoy U.A., Cherebillo V.Y., Paltsev A.A., Ryzhkov A.V., Ryazanov P.A., Ryzhkov V.K., Grineva E.N. // Journal of Personalized Medicine. –2022. – Т. 12. – № 5.

2. Определение уровня кортизола в слюне, собранной в позднее вечернее время, в скрининге эндогенного гиперкортицизма / Тимкина Н.В., Цой У.А., Курицына Н.В., Литвиненко Е.В., Васильева Е.Ю., Гринева Е.Н. // РМЖ. – 2021. – Т. 29. – № 2. – С. 3-8.
3. Оценка результатов трансфеноидальной аденомэктомии при акромегалии с применением различных критериев ремиссии / Циберкин А.И., Цой У.А., Черebilло В.Ю., Полежаев А.В., Гуссарова Н.В., Гринева Е.Н. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2019. – Т. 83. – № 1. – С. 98-104.
4. Предикторы ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии / Курицына Н., Лаврищева Ю., Цой У., Черebilло В., Пальцев А., Васильева Е., Литвиненко Е., Гринева Е. // Врач. – 2019. – Т. 30. – № 8. – С. 29-32.
5. Прогностические критерии ремиссии гиперкортицизма после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Кушинга / Курицына Н.В., Лаврищева Ю.В., Черebilло В.Ю., Борискина О.Л., Гринева Е.Н. // Медицинский совет. – 2019. – № 12. – С. 122-127.

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

1. Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов / Савостьянов К.В. // Информационные материалы. Научное издание – Москва: ООО "Полиграфист и издатель", 2022 – 452с.

2. Динамика индикаторов эндотелиальной дисфункции при ожирении у детей / Смирнов И.Е., Фисенко А.П., Кучеренко А.Г., Смирнова Г.И., Постникова Е.В. // Российский педиатрический журнал. - 2022. - Т. 25. - № 2. - С. 84-90.
3. Клинические и генетические особенности детей с синдромом Нунан, обусловленном мутациями гена RIT1 / Каверина В.Г., Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Савостьянов К.В. // Российский педиатрический журнал. - 2022. - Т. 25. - № 4. - С. 262.
4. Профилактика ожирения у детей / Акоева Д.Ю., Антонова Е.В., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Винярская И.В., Газарян А.А., Галимова А.А., Гордеева И.Г., Горелова Ж.Ю., Елецкая К.А., Ерешко О.А., Звонкова Н.Г., Кожевникова О.В., Кулебина Е.А., Лазуренко С.Б., Лебедев В.В., Логачева О.С., Лукоянова О.Л., Лупандина Г.С., Макарова С.Г. и др. // Информационные материалы. Научное издание – Москва: ООО "Полиграфист и издатель", 2020 – 140с.
5. Профилактика болезней эндокринной системы обучающихся / Горелова Ж.Ю., Макарова А.Ю., Рапопорт И.К., Скоблина Н.А., Жамлиханов Н.Х., Лужецкий К.П., Устинова О.Ю., Валина С.Л., Вандышева А.Ю. // В книге: Руководство по гигиене детей и подростков, медицинскому обеспечению обучающихся в образовательных организациях. Москва - 2019. - С. 379-405.
6. Адипокины и гормоны у детей младшего школьного возраста с нормальной и избыточной массой тела / Скворцова В.А., Ходжиева М.В., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Смирнов И.Е., Маянский Н.А., Филянская Е.Г., Мельничук О.С. // Российский педиатрический журнал. - 2019. - Т. 22. - № 3. - С. 137-143.
7. Визуализация надпочечников у детей: интересные случаи. / Аникин А.В., Каркашадзе М.З., Кузнецова Г.В., Нам А.В., Нестеров А.М., Сиденко А.В. // Терапевт. - 2018. - № 7. - С. 52-59.

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

**разработана** научная концепция, базирующаяся на результатах молекулярно-генетического исследования, позволившая выявить новые патогенетические механизмы формирования кортикотропином,

**предложен** персонализированный подход к ведению пациентов детского возраста с эндогенным гиперкортицизмом различного генеза, приводящий к раннему выявлению рецидива заболевания и возможных других компонентов синдромов множественных неоплазий,

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

**определены** клинические, лабораторные и инструментальные характеристики, а также молекулярные основы эндогенного гиперкортицизма в детской российской популяции, что позволило получить новые представления о современном состоянии проблемы в Российской Федерации,

**изучена** частота встречаемости различных вариантов эндогенного гиперкортицизма в составе синдромов множественных неоплазий и **изложены** особенности течения и спектр клинических проявлений заболевания в зависимости от выявленных вариантов,

**применительно к тематике диссертации результативно использован** генетический анализ с применением современных молекулярно-генетических методов для поиска соматических мутаций в удаленных тканях кортикотропином у детей,

**раскрыта** прогностическая значимость маркеров рецидива кортикотропином после радикального лечения у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга детского возраста,

**изучена** взаимосвязь размеров кортикотропином у детей с наличием соматической мутации в гене *USP8*.



**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается тем, что на основании положений диссертации: **разработан** алгоритм обследования и скрининга компонентов возможных синдромов множественных неоплазий в зависимости от возраста манифестации и генеза эндогенного гиперкортицизма у пациентов детского возраста,

**разработан** протокол динамического обследования пациентов детского возраста с болезнью Иценко-Кушинга после радикального лечения,

**определены** дифференциально-диагностические маркеры различных форм эндогенного гиперкортицизма у детей при проведении мультистероидного профиля методом тандемной масс-спектрометрии,

**представлены** предикторы развития ремиссии и развития рецидива заболевания у пациентов с кортикотропиомами.

Диссертационная работа Янар Э.А. значительно расширяет современные представления о данной патологии и может послужить как основой для совершенствования алгоритмов диагностики, персонализированного ведения пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, так и для дальнейших фундаментальных исследований по указанной тематике на базе других научно-исследовательских организаций.

**Оценка достоверности результатов исследования** выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается соответствием дизайна исследования поставленным задачам; проведением лабораторных исследований в сертифицированной лаборатории; использованием современных статистических методов обработки данных, соответствующих объемам наблюдений и решаемым задачам; сопоставлением результатов собственного исследования с актуальными научно-исследовательскими данными.

**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, сбор и оценку клинического материала; выполнение диагностических и клинических процедур. Соискателем осуществлялись анализ данных, включивший суммарно более 120 детей с эндогенным гиперкортицизмом; статистическая обработка; систематизация, анализ и интерпретация результатов исследования; изложение результатов в виде публикаций, научных докладов, текста диссертации и автореферата, 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.

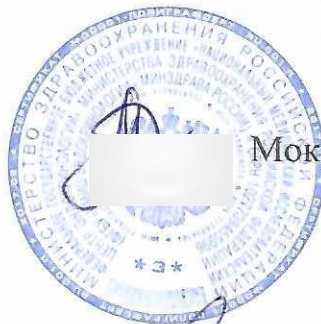
В диссертации Янар Эды Альперовны «Эндогенный гиперкортицизм у детей: спектр стероидов, молекулярная генетика и топическая диагностика в персонализации лечения» соблюдены критерии, установленные пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями в редакции № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г. № 1168 от 01.10.2018 г., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г. и № 1690 от 26.09.2022 г. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной изучению популяции пациентов детского возраста с эндогенным гиперкортицизмом с позиций эпидемиологических, демографических и клинических характеристик; анализу структуры осложнений эндогенного гиперкортицизма, выявлению предикторов длительной ремиссии и вероятности развития рецидива

заболевания, оценке молекулярно-генетических основ формирования кортикропином и кортикостером с целью оптимизации персонализированных алгоритмов диагностики и ведения пациентов. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 18 мая 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития эндокринологии присудить Янар Эде Альперовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 23 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 31 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 21, против - 1, недействительных бюллетеней - 1.

Заместитель председателя  
диссертационного совета,  
член-корреспондент РАН



Мокрышева Наталья Георгиевна

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

«19» мая 2023 г.