

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по научной работе

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Минздрава России

доктор биологических наук



Ребриков Д.В.

«16» августа 2022 г.

### **Отзыв ведущей организации**

**Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации Роговой Марины Олеговны «Молекулярно-генетический анализ в дифференциальной диагностике синдрома узлового зоба», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Диссертационная работа Роговой М.О. посвящена актуальной проблеме современной эндокринологии – усовершенствованию дифференциально-диагностического алгоритма у пациентов с синдромом узлового зоба. В настоящее время синдром узлового зоба является одной из самых распространенных эндокринных патологий. Актуальность вопроса обусловлена как неоднозначностью данных, получаемых после проведения предоперационной цитологической диагностики, так и сложностью их трактования для принятия оптимального решения по дальнейшей лечебной тактике. Так, около 25% результатов пункционной биопсии имеют «неопределенное» цитологическое заключение (Bethesda III, IV, V). Наибольшую диагностическую проблему представляют цитологические категории Bethesda III и IV, среди которых риск рака по данным различных авторов варьирует от 6 до 40 %. Высокая распространенность узлового зоба среди населения в совокупности с онкологической



настороженностью приводят к росту необоснованных оперативных вмешательств именно среди пациентов с указанной цитологической категорией. Данное обстоятельство сопряжено с риском серьёзных послеоперационных осложнений (2–10%). У большинства пациентов после оперативного вмешательства развивается гипотиреоз и они нуждаются в пожизненной заместительной терапии левотироксином, что, как минимум, в значительной степени снижает качество жизни. Помимо перечисленных проблем, указанная стратегия создает дополнительную финансовую нагрузку на систему здравоохранения. В связи с выше перечисленным, абсолютно очевидна необходимость разработки универсального диагностического алгоритма, позволяющего своевременно и с высокой долей вероятности определять, как риск развития рака щитовидной железы (РЩЖ) у каждого конкретного пациента с узловыми образованиями щитовидной железы, так и риск прогрессии и рецидива при подтверждении злокачественного процесса. Поиск надежных молекулярно-генетических маркеров для дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы и прогностических факторов риска РЩЖ является перспективным направлением в тиреологии. В связи с чем цель исследования диссертационной работы Роговой Марины Олеговны - оптимизация подходов к дифференциальной диагностике и терапии узлового зоба с учетом определения диагностических и прогностических факторов риска рака щитовидной железы путем проведения молекулярно-генетического тестирования, направленная на поиск дополнительных маркеров РЩЖ у пациентов с узловым зобом, несомненно является актуальной и представляет большой научно-практический интерес.

### **Научная новизна и практическая ценность исследования**

Проведенная М.О. Роговой комплексная оценка роли молекулярно-генетических маркеров в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы и прогнозировании течения рака щитовидной



железы у пациентов с синдромом узлового зоба позволила автору разработать диагностическую и прогностическую модели на основе определения уровня экспрессии miRNA.

Диссертантом лично разработана диагностическая модель, состоящая из двух miRNA (miR145 и miR7) с высокой чувствительностью (98,1 %) и специфичностью (96,6 %), которая позволяет с высокой точностью (97,3 %) выявить у лиц с синдромом узлового зоба злокачественный процесс.

В диссертационной работе Роговой М.О. установлена достоверная связь между наличием мутации BRAFV600E, профилем экспрессии miRNA с риском злокачественности узлового образования и агрессивного течения рака щитовидной железы.

Автором убедительно доказана целесообразность определения уровня экспрессии miR451 для использования прогностической модели при подтвержденном РЩЖ. Роговой М.О. достоверно установлено, при его значении выше 50%, вероятность неблагоприятного течения РЩЖ очень высока.

Предложенные автором диагностические модели могут быть успешно использованы на цитологическом материале уже на этапе предоперационной диагностики, что облегчит принятие оптимального решения о необходимости проведения оперативного лечения и выборе объема операции.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа «Молекулярно-генетический анализ в дифференциальной диагностике синдрома узлового зоба» является обоснованным законченным научным исследованием. Результаты диссертационной работы, основные положения, выводы и практические рекомендации являются убедительными, т.к. исследование выполнено на достаточном объеме клинического материала, с корректным использованием современных диагностиче-



ских и статистических методов. В качестве теоретической базы использованы фундаментальные научные труды, актуальные публикации, посвященные теме исследования. Достоверность диссертационного исследования основывается на использовании достаточного объема анализируемого материала: 140 пациентов, протоколов цитологического и гистологического исследований образцов узлов щитовидной железы, клинических, лабораторных и ультразвуковых данных пациентов после тиреоидэктомии.

Таким образом, научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации являются новыми и их достоверность не вызывает сомнения.

Практические рекомендации, изложенные в данной исследовательской работе, внедрены в работу ГБУЗ «ДКЦ № 1» ДЗМ, отделений эндокринологии ГKB №67 им. Ворохобова, а также в лекционный курс кафедры эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФGAOY BO Первый MГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Результаты работы неоднократно доложены на конгрессах, съездах и конференциях, из них 1 раз за рубежом. Цель и задачи диссертации сформулированы четко, соответствуют теме работы и позволяют ее полностью раскрыть. Выводы и практические рекомендации, базирующиеся на результатах исследования, являются обоснованными и статистически достоверными. Научные положения, выносимые на защиту, обоснованы результатами исследования и полностью соответствуют содержанию работы. Отраженные в диссертации научные положения соответствуют специальности 14.01.02 – Эндокринология. Медицинские науки.

По теме диссертационной работы опубликовано 6 печатных работ, в том числе 3 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, включая одну статью в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus. Основные результаты диссертации полностью отражены в данных публикациях.

### **Оценка содержания диссертации**



Диссертационная работа М.О. Роговой состоит из следующих глав: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком и полностью отражает актуальные вопросы эпидемиологии узловой патологии щитовидной железы, международные тенденции заболеваемости РЦЖ. Широко освещены вопросы дифференциальной диагностики синдрома узлового зоба, влияния молекулярно-генетических маркеров на развитие РЦЖ. Автором подробно описаны методы диагностики узловых образований щитовидной железы, а также современные тенденции в лечении узлового зоба и РЦЖ.

В материалах и методах содержится подробный дизайн исследования, представлена схема этапов исследования, характеристика выборки пациентов и методов исследования.

В главе результаты исследования и их обсуждение поэтапно проанализированы группы пациентов. На примере одного центра по результатам цитологического исследования проведена оценка распространённости «неопределенного цитологического диагноза», а по данным окончательного гистологического диагноза - РЦЖ среди пациентов с узловой патологией щитовидной железы, направленных на оперативное лечение. Показана корреляция результатов цитологического и гистологического исследований с результатами молекулярно-генетического тестирования. Проведен детальный анализ модифицируемых и немодифицируемых факторов риска рака щитовидной железы: пол, возраст пациента, семейный анамнез РЦЖ, воздействие ионизирующего излучения на область головы и шеи, исследована корреляция указанных параметров с ультразвуковым, цитологическим, гистологическим методами верификации диагноза и результатами молекулярно-генетического тестирования.



Важнейшим достижением диссертанта является создание диагностической и прогностической моделей стратификации риска рака щитовидной железы на основании определения уровня экспрессии miRNA. Разработанные М.О. Роговой диагностическая модель доказала высокую чувствительность и специфичность в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Введение, основные положения, материалы и методы, результаты собственных исследований, выводы и практические рекомендации полностью отражены в автореферате и соответствуют содержанию диссертации.

### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Роговой М.О. нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Роговой Марины Олеговны на тему «Молекулярно-генетический анализ в дифференциальной диагностике синдрома узлового зоба» является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для соответствующей отрасли медицинской науки, что соответствует критериям п.9, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями, внесенными постановлением Правительства Российской Федерации №751 от 26.05.2020г), а ее автор, Рогова Марина Олеговна, заслуживает присужде-



ния искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры эндокринологии и диабетологии факультета дополнительного профессионального образования, протокол №2022/08/02 от 25 августа 2022 года.

Зав. кафедрой эндокринологии

и диабетологии ФДПО

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России, профессор, д.м.н.

Демидова И.Ю.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Демидовой И.Ю. заверяю

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

кандидат медицинских наук, доцент



Демина О.М.

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022г

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова». Почтовый адрес: 117997, Россия, г.Москва, ул.Островитянова, д.1; тел.: 8 (495) 434-03-29;

Адрес электронной почты: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru) Сетевой адрес: <http://rsmu.ru/>

Учредитель: Министерство здравоохранения Российской Федерации.