

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.054.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ,
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 14 ноября 2018 года № 21

О присуждении Григоряну Карену, гражданину Грузии, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Тактика обследования и ведения больных с инциденталомиями надпочечников» по специальностям 14.01.02 – эндокринология, 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика принята к защите 10.09.2018 (протокол заседания № 18) диссертационным советом Д 208.054.03, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2), утвержденного приказом 1619/нк от 15.12.2015.

Соискатель Григорян Карен, 1987 года рождения, в 2010 году соискатель окончил Тбилисский государственный медицинский университет по специальности «Дипломированный медик». В 2017 г. освоил программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Диссертация выполнена на базе кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова и в научно-исследовательской лаборатории хроматографии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

– доктор медицинских наук, профессор, Ворохобина Наталья Владимировна, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, заведующая,

– доктор биологических наук, профессор, Великанова Людмила Иосифовна, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательская лаборатория хроматографии, заведующая.

Официальные оппоненты:

Волкова Наталья Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 3, заведующая,

Зыбина Наталья Николаевна – доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, отдел лабораторной диагностики, заведующая
дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанном Ромащенко Павлом Николаевичем, доктором медицинских наук, профессором, член-корреспондентом РАН, кафедра факультетской хирургии им. С. П. Федорова, начальником, и Ивановым Андреем Михайловичем, доктором медицинских наук, профессором, член-корреспондентом РАН, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики, начальником, главным лаборантом министерства обороны Российской Федерации, указала, что диссертационное исследование является законченной научно-

квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая научно-практическое значение для эндокринологии и клинической лабораторной диагностики по комплексной оценке стероидогенеза и метаболизма надпочечниковых стероидов по результатам хроматографических исследований у больных с инциденталомиями надпочечников.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации опубликована 21 работа (общий объем – 49 страниц, личный вклад – 24 страницы) из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы (общий объем – 27 страниц, личный вклад – 12 страниц). Публикации посвящены применению методов высокоэффективной жидкостной хроматографии и газовой хромато-масс-спектрометрии для определения кортикостероидов в крови и моче и их метаболитов в моче для обнаружения гормональной активности, выявления признаков злокачественности, нарушений стероидогенеза и метаболизма кортикостероидов у больных со случайно выявленными образованиями надпочечников. Также в публикациях описана методика получения стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Все основные результаты опубликованы в виде статей в рецензируемых научных изданиях и тезисах докладов в сборниках российских и зарубежных конференций. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Великанова, Л.И. Дифференциальная диагностика инциденталомии коры надпочечников различными лабораторными технологиями / Л.И. Великанова, З.Р. Шафигуллина, Н.В. Ворохобина, К. Григорян, А.А. Лисицын, Е.В. Обьедкова // Вестник СЗГМУ – 2015. – Т.7, – №4. – С. 52-58.
2. Великанова, Л.И. Получение стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с инциденталомией надпочечников / Л.И. Великанова, Е.Г. Стрельникова, Е.В. Обьедкова, Н.С. Кривохижина, З.Р. Шафигуллина, К. Григорян, В.Г. Поваров, А.Л. Москвин. // Журнал аналитической химии. – 2016. – Т. 71, – №. 7. – С. 775-781.
3. Григорян, К. Сочетание классических тестов и высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов в диагностике субклинического синдрома Кушинга / К. Григорян, З.Р. Шафигуллина, Е.А. Кухианидзе, Н.В. Ворохобина, Л.И. Великанова, С.Б. Шустов, А.В.

Кузнецова // Вестник Российской Военно-медицинской академии – 2017 – Т.57, – №.1. – С.7-11.

4. Григорян, К. Значение газовой хромато-масс-спектрометрии в дифференциальной диагностике инциденталом коры надпочечников / К. Григорян, З.Р. Шафигуллина, Л.И. Великанова, Н.В. Ворохобина // Всероссийский конгресс эндокринологов. Сборник материалов конференции. М., 2016. – С. 40.

5. Григорян, К. Основные признаки адренокортикального рака у больных с инциденталомами коры надпочечников по данным газовой хромато-масс-спектрометрии / К. Григорян, Л.И. Великанова, Н.В. Ворохобина // 4-я научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике». Сборник тезисов. – СПб., 2016. – С.32-34.

6. Григорян, К. Особенности стероидогенеза у больных с автономной гиперсекрецией кортизола, полученные методом газовой хромато-масс-спектрометрии / К. Григорян, Л.И. Великанова, Н.В. Ворохобина // 5-я научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике». Сборник тезисов. – СПб., 2017. – С. 30-31.

7. Grigoryan, K. Diagnostic particularities of hormonal non-active adenomas / K. Grigoryan, L.I. Velikanova, N.V. Vorokhobina // 60th Congress of the German Society of Endocrinology. Congress abstracts – Wuerzburg., – 2017. P104-05.

8. Grigoryan, K. Examination and management tactics of patients with adrenal incidentaloma / K. Grigoryan, L.I. Velikanova, N.V. Vorokhobina // 58th Symposium of the German Society of Endocrinology. Congress abstracts – Luebeck., 2015. – 123 - LB_.04 DOI: 10.1055/s-0035-1549070.

9. **Velikanova, L.I. Different types of urinary steroid profiling obtained by high-performance liquid chromatography and gas chromatography-mass spectrometry in patients with adrenocortical carcinoma / L.I. Velikanova, Z.R. Shafigullina, A.A. Lisitsin, N.V. Vorokhobina, K. Grigoryan, E.A. Kukhianidze, E.G. Strelnikova, N.K. Krivokhizhina, L.M. Krasnov, E.A. Fedorov, I.V. Sablin, A.L. Moskvina, E.A. Bessonova // – HORM CANC. – 2016 – Vol.5, – №7. – P. 327-335.**

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

доктора биологических наук Алексеевой Лидии Аркадьевны, руководителя отдела – ведущего научного сотрудника отдела клинической и лабораторной диагностики ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» России;

доктора медицинских наук, профессора Шишкина Александра Николаевича, заведующего кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

доктора биологических наук Колесниковой Галины Сергеевны, главного научного сотрудника клинической-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России;

доктора медицинских наук, профессора Волковой Анны Ральфовны, профессора кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

В отзывах указано, диссертационная работа Григоряна Карена является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача для эндокринологии и клинической лабораторной диагностики: выявление признаков гормональной активности, особенностей стероидогенеза и метаболизма кортикостероидов у больных со случайно выявленными образованиями надпочечников путем определения надпочечниковых стероидов в крови и моче методами хроматографии и масс-спектрометрии. Полученные автором данные достоверны, выводы, практические рекомендации научно обоснованы. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается высоким уровнем их компетентности, характером научной деятельности, публикационной активностью по теме, представляемой к защите, большим опытом практической работы в области эндокринологии, эндокринной хирургии и клинической лабораторной диагностики.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея о скрытой гормональной активности гормонально-неактивных аденом надпочечников у больных без ожирения с образованиями надпочечников,

предложена научная гипотеза о связи обнаружения у больных инциденталомиями надпочечников неклассических 5-ene-прегненов, повышенных уровней суточных экскреций метаболитов андрогенов, прогестинов и глюкокортикоидов методом газовой хромато-масс-спектрометрии с признаками злокачественности образований надпочечников, **доказана** информативность и ценность методов высокоэффективной жидкостной хроматографии и газовой хромато-масс-спектрометрии для выявления особенностей стероидогенеза, метаболизма кортикостероидов и нарушений работы ферментов стероидогенеза,

введено новое понятие неполного подавления уровня кортизола в сыворотке крови после подавляющей пробы с 1 мг дексаметазона вместо терминов «возможная автономная гиперсекреция кортизола» и «автономная гиперсекреция кортизола», что требует проведения дополнительных лабораторных методов обследования для выявления эндогенного гиперкортизолизма у больных с образованиями надпочечников.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказаны** положения об особенностях стероидогенеза коры надпочечников (методами хроматографии и масс-спектрометрии) у больных с образованиями надпочечников, и вносящих существенный вклад в расширение представлений об образованиях надпочечников,

применительно к проблематике диссертации результативно использован метод газовой хромато-масс-спектрометрии для определения суточных экскреций метаболитов кортикостероидов с мочой у больных с инциденталомами надпочечников,

изложены новые данные об особенностях секреции кортикостероидов у больных с гормонально-неактивными аденомами без ожирения, у больных с эндогенным гиперкортизолизмом и прооперированных больных с аденомой коры надпочечников с подтвержденным злокачественным потенциалом 1-3 балла шкалы L.M. Weiss,

раскрыта новая проблема ведения больных с гормонально-неактивными аденомами без ожирения и больных с аденомами коры надпочечников и повышенными суточными экскрециями метаболитов андрогенов, прогестинов и глюкокортикотидов с мочой, полученных методом газовой хромато-масс-спектрометрии,

изучены типы секреции андрогенов, прогестинов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов у больных с образованиями надпочечников методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и газовой хромато-масс-спектрометрии,

проведена модернизация существующих представлений об особенностях стероидогенеза и метаболизма надпочечниковых стероидов с применением методов газовой хромато-масс-спектрометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии у больных с инциденталомами надпочечников.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены рекомендации по определению стероидных профилей мочи методом газовой-хромато-масс-спектрометрии с целью выявления признаков злокачественности у больных с инциденталомами надпочечников,

определена необходимость использования методов высокоэффективной жидкостной хроматографии и газовой хромато-масс-спектрометрии для выявления эндогенного гиперкортизолизма у больных с образованиями надпочечников с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после подавляющего дексаметазонового теста с 1 мг и сомнительными результатами определения уровней кортикотропина плазмы и свободного кортизола слюны в 23:00 ч.,

созданы практические рекомендации с использованием методов высокоэффективной жидкостной хроматографии и газовой хромато-масс-спектрометрии для определения кортикостероидов и их метаболитов в крови и моче для ведения больных с образованиями надпочечников,

представлена метаболомика кортикостероидов, полученная методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с гормонально-неактивными аденомами, у пациентов с образованиями надпочечников и гиперсекрецией кортизола, у прооперированных больных с аденомой коры надпочечников с подтвержденным злокачественным потенциалом 1-3 балла шкалы L.M. Weiss.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на достаточном количестве пациентов с инциденталомиями надпочечников с использованием различных лабораторных, визуализирующих методов обследования для выявления гормональной активности и признаков злокачественности образований надпочечников,

теория построена на известных, проверяемых научных данных, фактах и согласуется с опубликованными экспериментальными и клиническими исследованиями по теме диссертационной работы,

идея базируется на анализе опубликованной литературы по теме работы и актуальности проблемы больных с инциденталомиями надпочечников,

использовано в работе сравнение данных с результатами, полученными в других исследованиях,

установлено совпадение результатов проведенного исследования с данными, представленными в независимых источниках, также приведены уникальные результаты исследования,

использованы современные методики сбора и обработки информации (Statistica for Windows, version 6, GraphPad prism 6 и Unscramble), выборка пациентов является достаточной для получения результатов.

Личный вклад соискателя состоит в:

планировании исследования, анализе зарубежных и отечественных публикаций, в сборе первичного материала, отборе пациентов по теме исследования, интерпретации хроматографических исследований,

статистической обработке результатов, участии в публикациях основных результатов диссертации и подготовке статей и докладов на конференциях и конгрессах.

На заседании 14 ноября 2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Григоряну К. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 8 докторов наук по специальности эндокринология, 3 доктора наук по специальности клиническая лабораторная диагностика, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, дополнительно введен на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за – 20, против – 0, недействительных бюллетеней нет.

Председатель

диссертационного совета Д 208.054.03

доктор медицинских наук, профессор



Григорянова Елена Николаевна

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.054.03,

кандидат медицинских наук

Леонова Ирина Александровна

14.11.2018