

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета ДСУ 208.001.03 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-24/040-2022

решение диссертационного совета от «06» июня 2022 года, протокол № 14 о присуждении Юровой Марии Владимировне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Оптимизация дифференцированного подхода к ведению пациентов с образованиями яичников» в виде рукописи по специальностям 14.01.01 — Акушерство и гинекология и 14.01.12 – Онкология принята к защите 25 апреля 2022 г. (протокол заседания № 12/1) диссертационным советом ДСУ 208.001.03 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (далее - ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0459/Р от 28.05.2020 г.).

Юрова Мария Владимировна, 1993 года рождения, в 2018 году окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело».

С 2018 по 2020 годы проходила ординатуру по специальности «Акушерство и гинекология» на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России).

В 2019 году Юрова М.В. зачислена на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования по программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 31.06.01 – Клиническая медицина (специализация: 14.01.12 – Онкология).

В 2020 году работала в отделении по оказанию помощи беременным с коронавирусной инфекцией COVID-19 в перепрофилированном инфекционном госпитале на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

С 2021 года работает в должности специалиста отдела системной биологии в репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по настоящее время.

Диссертация на тему: «Оптимизация дифференцированного подхода к ведению пациентов с образованиями яичников» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.01 — Акушерство и гинекология и 14.01.12 – Онкология выполнена на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### **Научные руководители:**

кандидат медицинских наук, доцент **Павлович Станислав Владиславович**, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

кандидат медицинских наук **Хабас Григорий Николаевич**, заведующий отделением инновационной онкологии и гинекологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Официальные оппоненты:**

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, заведующий кафедрой;

**Давыдова Ирина Юрьевна** - доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы", отдел онкохирургии тазового дна, ведущий научный сотрудник.

Официальные оппоненты дали положительные **отзывы** на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном **Кузнецовым Романом Эдуардовичем**, доктором медицинских наук, доцентом, профессором кафедры акушерства и гинекологии, и **Поддубной Ириной Владимировной**, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого, указала, что диссертационная работа Юровой Марией Владимировной «Оптимизация дифференцированного подхода к ведению пациентов с образованиями яичников», является законченным научно-квалификационным исследованием.

Диссертационная работа по своей актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям пункта 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский

университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора Сеченовского университета от 31.01.2020 № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Юрова Мария Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 14.01.01 - Акушерство и гинекология и 14.01.12 – Онкология.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: **Гаспарян Сусанны Арташесовны**, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры урологии, детской урологии-андрологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России; **Грицая Анатолия Николаевича**, заведующего отделением реконструктивно-пластической гинекологии и онкологии НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина, доктора медицинских наук, профессора; **Красильникова Сергея Эдуардовича**, доктора медицинских наук, профессора, директора института онкологии и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых научных журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилям представленной диссертации.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу по теме диссертации, общим объемом 4,67 листов, том числе: 11 научных статей, отражающих основные результаты диссертации (одна в издании из перечня Университета / перечня ВАК при Минобрнауки России; 10 - в журналах, включенных в международную базу Scopus / Web of Science), а также 10 тезисов.

### Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Кедрова А. Г. Рак яичников: новые акценты лечения больных с платиночувствительными рецидивами / А. Г. Кедрова, А. Г. Никитин, В. В. Косый, М. В. Юрова // **Опухоли женской репродуктивной системы.** – 2016. – Т.12. – № 3. – С. 53 - 61. [ВАК]
2. Шамаракова М. В. Серомуцинозные опухоли яичников и эндометриоз у женщин репродуктивного возраста / М. В. Шамаракова, Л. В. Адамян, А. В. Асатурова, Л.С. Ежова, Н.В. Зайцев, М.В. Юрова, Я.О. Мартиросян // **Акушерство и гинекология** – 2018 – Т.7. –С.84-91. [Scopus]
3. Павлович С. В. Биомаркеры при новообразованиях яичников: возможности, ограничения и перспективы применения у женщин репродуктивного возраста / С.В. Павлович, М.В. Юрова, А.Г. Мелкумян, В.Е. Франкевич, Г.Н. Хабас, В.В. Чаговец // **Акушерство и гинекология.** – 2019. – Т. 11. – С. 65-73. [Scopus]
4. Павлович С. В. Особенности профиля стероидных гормонов крови пациентов репродуктивного возраста с распространенным эндометриозом / С.В. Павлович, М.В. Юрова, В.В. Чаговец, В.Е. Франкевич, Н.Л. Стародубцева, В.Д. Чупрынин, Г.Т. Сухих // **Акушерство и гинекология.** – 2021. – Т. 3. – С. 90-100
5. **Юрова М. В.** Диагностика серозного рака яичников высокой степени злокачественности Ia – Ic стадии по липидному профилю сыворотки крови / М.В. Юрова, В.Е. Франкевич, С.В. Павлович, В.В. Чаговец, Н.Л. Стародубцева, Г.Н. Хабас, Л.А. Ашрафян, Г.Т. Сухих. // **Акушерство и гинекология**–2021–Т.23.–№ 4.–С.335-340. [Scopus]
6. **Юрова М. В.** Значение изменений липидома при новообразованиях яичников. Обзор литературы / М.В. Юрова, С.В. Павлович, Г.Н. Хабас, В.В. Чаговец, В.Е. Франкевич, Л.А. Ашрафян. // **Акушерство и гинекология.** – 2021. – Т. 8. – С. 39-48. [Scopus]
7. **Юрова М. В.** Дифференциация серозных новообразований яичников на основании масс-спектрометрического анализа липидного профиля сыворотки крови: пилотное исследование / М.В. Юрова, В. В. Чаговец, В. Е. Франкевич, Н.Л. Стародубцева, Г.Н. Хабас , С.В. Павлович // **Акушерство и гинекология.** – 2021. – Т.9. – С.107 - 119. [Scopus]

8. **Юрова М. В.** Метаболомная подпись свободных муцинов при онкологических заболеваниях: CA125 и рак яичников высокой степени злокачественности / В.В. Чаговец, В. Г. Васильев, М.В. Юрова Г. Н. Хабас, С. В. Павлович, Н. Л. Стародубцева, О. А. Майборода. // **ВЕСТНИК РГМУ.** – 2021. – Т. 6. – С. 10 - 16. [Web of Science]
9. **Юрова М. В.** Оценка результатов комбинированного лечения пациентов с диссеминированным раком яичников / М.В. Юрова, Г.Н. Хабас, С.В. Павлович // **Гинекология.** – 2022. – Т. 24. – № 2. – С. 171-178. [Scopus]
10. **Юрова М. В.** Экспрессия экзосомальных микроРНК при раке яичников высокой степени злокачественности и эндометриоидных кистах яичников / М.В. Юрова, Ч.М. Эльдаров, М.Ю. Бобров, Г.Н. Хабас, С.В. Павлович // **Акушерство и гинекология.** – 2022. –Т. 3. – С.68 - 79 [Scopus]
11. **Iurova M.V.** Lipid Alterations in Early-Stage High-Grade Serous Ovarian Cancer / Iurova M.V., Chagovets V.V., Pavlovich S.V., Starodubtseva N.L., Khabas G.N., Chingin K.S., Tokareva A.O., Sukhikh G.T., Frankevich V.E. // **Front. Mol. Biosci.** – 2022. Vol. 9. – P. 1-9 [Scopus].
12. **Iurova M.V., Pavlovich S.V., Starodubtseva N. L., Chagovets V.V, Khabas G.N., Frankevich V. E.** «Preoperative evaluation of lipid markers of malignant epithelial ovarian tumors». **International Journal of Gynecological Cancer**, 2020;30:A56-A57 (IJGC, A15-A16). ESGO 2020 State-of-the-Art - Advances in Gynecologic Cancer/ Copenhagen, Denmark, Dec 14-16 [Scopus, Impact Factor = 3.44].

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 14.01.01 – Акушерство и гинекология и 14.01.12 – Онкология, в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены три доктора медицинских наук, члены диссертационных советов по специальности 14.01.12 – Онкология:

- Антонова Ирина Борисовна - доктор медицинских наук, член диссертационного совета Д 208.081.01 Федерального государственного бюджетного учреждения "Российский научный центр рентгенодиагностики" Министерства здравоохранения Российской Федерации (утвержден Приказом Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки

Министерства образования и науки РФ № 159-40 от 04.02.2011 г. и Приказом Минобрнауки РФ № 778/нк от 28 декабря 2012 г.);

- Ветшев Федор Петрович – доктор медицинских наук, член диссертационного совета ДСУ 208.001.15 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ДСУ 208.001.15 №1193/Р утвержден Приказом ректора от 15.11.2021 г.);

- Демидова Людмила Владимировна - доктор медицинских наук, член диссертационного совета Д 208.047.02 Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения России (утвержден Приказом Министерства образования и наукой Российской Федерации №1084/НК от 22.09.2015 г.).

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

*проанализированы* особенности клинического течения опухолей и опухолевидных образований яичников (ООВОЯ), в результате чего у 21,17% пациентов *выявлено* бессимптомное течение (в том числе у 50% пациентов с I-II стадиями рака яичников высокой степени злокачественности (РЯ ВСЗ) и у 27,59% пациентов с III-IV стадиями РЯ ВСЗ);

*оценена* эффективность клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики ООВОЯ, в результате чего показано, что диагностическая точность маркеров для выявления рака яичников низкой степени злокачественности (РЯ НСЗ; специфичность 30,58%), пограничных опухолей (чувствительность и специфичность СА 125 - 53,33% и 25%) и I-II стадий РЯ ВСЗ (специфичность СА 125 - 29,72%) ограничена;

*подтверждена* возможность перспективность применения жидкостной биопсии для исследования маркерного потенциала липидов, метаболитов и микроРНК;

на основании полученных данных *усовершенствован* алгоритм ведения пациентов с изученными ООВОЯ.

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

*изучена* экспрессия экзосомальных микроРНК плазмы крови при распространенном РЯ ВСЗ и при наружном генитальном эндометриозе с кистозным поражением яичников и *выявлены* потенциальные маркеры данных заболеваний (miR-100-5p, -141-3p, -199a-5p, -200b-3p, -203a-3p, -224-5p, -4488 для РЯ ВСЗ; miR-486-5p, -3184-3p, -4732-5p, -423-5p, -92b-5p для эндометриоза);

*выявлена* взаимосвязь изменений метаболитов (аланин, бетаин, глутамин, глюкоза, серин, триметиламиноксид) и содержания маркера СА 125 крови пациентов с распространенными стадиями серозного РЯ ВСЗ методом спектроскопии ядерного магнитного резонанса плазмы крови.

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

*доказана* эффективность определения липидных профилей крови методом высоко эффективной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ МС) для дифференциальной диагностики ООВОЯ и прогнозирования исходов лечения РЯ ВСЗ;

*рекомендован* расчет показателей данной модели всем пациентам с ООВОЯ на основании подтверждения точности результатов применения эхографической модели ADNEX (Assessment of Different Neoplasia in the Adnexa) в изученных группах за исключением пациентов с ЭКЯ и зрелой тератомой;

*установлена* прогностическая значимость определенных факторов для предикции выживаемости без прогрессирования пациентов с III-IV стадиями РЯ ВСЗ: предикторами снижения ВБП после полной первичной циторедуктивной операции являются отсутствие мутации в генах BRCA, метастатическое поражение сальника и кишечника, предикторами снижения ВБП после интервальной циторедуктивной операции являются метастатическое поражение брюшины и отсутствие мутации в генах BRCA;

*определены* липидные маркеры крови, выявление которых при помощи ВЭЖХ МС до начала комбинированного лечения пациентов с распространенным РЯ ВСЗ позволяет прогнозировать менее благоприятные исходы течения

заболевания: платинорезистентность и сокращение ВВП.

Основные результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс отделения ультразвуковой и функциональной диагностики и отделения инновационной онкологии и гинекологии института онкогинекологии и маммологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Акт о внедрении результатов № 16 от 15.03.2022 г.), а также в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология», читаемой ординаторам и слушателям программ дополнительного профессионального образования по специальности 14.01.01 Акушерство и гинекология (Акт о внедрении результатов № 16 от 15.03.2022 г.). Полученные уникальные данные свидетельствуют о перспективах внедрения высокоточных методов специальной диагностики (масс-спектрометрия, секвенирование и др.) в качестве дополнения к стандартным методам выявления и дифференциальной диагностики образований яичников для преодоления выявленных ограничений.

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

планирование диссертационного исследования, сбор, структуризация и анализ клинических данных по пациентам с доброкачественными, пограничными и злокачественными ООВОЯ, а также обобщение результатов экспериментов произведен лично автором;

сбор крови и тканей выполнен согласно цели и задачам, обозначенным в диссертационной работе;

данные валидированы в процессе экспериментов, проведенных в несколько этапов, на современном высокоточном оборудовании (жидкостный хроматограф Dionex Ultimate 3000 (Thermo Scientific, Германия) с масс-анализатором Maxis Impact qTOF с источником ионов (Bruker Daltonics, Германия), спектрометр Bruker 700 МГц AVANCE NEO,

высокопроизводительный секвенатор Illumina NextSeq);

статистическая обработка была проведена с применением современных методов анализа данных в Microsoft Excel (Версия 2108, Microsoft Office Home and Student, 2019) и IBM SPSS Statistics (v. 26).

Достоверность выполненных исследований подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем анамнестических, клинических, инструментальных, лабораторных и экспериментальных исследований, проведена статистическая обработка данных. Документация оформлена правильно, результаты исследований, приведенные в диссертации, по регистрационным документам полностью соответствуют объему выполненных исследований.

**Личный вклад соискателя состоит** в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Автором совместно с научными руководителями определены цель и задачи, разработана методология и дизайн научного исследования. Автор участвовал в лечебном процессе ведения пациентов от момента постановки диагноза и в наблюдении после выписки из стационара. Автором были освоены методы, использованные в работе, проведена статистическая обработка данных, а также клиническая интерпретация инструментально-лабораторных результатов, статистическая обработка и обобщение полученных данных, а также представление данных на российских и международных конгрессах и конференциях и написание научных статей. Диссертантом лично были сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Юровой Марии Владимировны на тему «Оптимизация дифференцированного подхода к ведению пациентов с образованиями яичников», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.01 Акушерство и гинекология и 14.01.12 Онкология, является завершенной научно-квалификационной работой, имеющей важное медико-социальное значение.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных

соискателем ученой степени научных работах, в которых изложены основные фундаментальные и прикладные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор - Юрова Мария Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.01 - Акушерство и гинекология и 14.01.12 - Онкология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, присутствовавших на заседании, из них 18 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (15 докторов наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология и 3 доктора наук по специальности 14.01.12 - Онкология), из 32 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за присуждение учёной степени - 25, против присуждения учёной степени – нет, недействительных бюллетеней - нет.

На заседании 06 июня 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Юровой Марии Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук.

Председатель диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор



А.Д. Макацария

В.И. Семиков

07 июня 2022 года