

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.318.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
В.И. ВЕРНАДСКОГО» МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 17 февраля 2023 года № 101

О присуждении Зиме Дмитрию Владимировичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Стресс и нарушение сигнального пути регуляции апоптоза в развитии патологии щитовидной железы (клинико-экспериментальное исследование)» по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), 3.1.9. Хирургия, принята к защите 16 декабря 2022 г., протокол № 98, диссертационным советом 24.2.318.01, созданным на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (295007, Республика Крым, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4), действующим на основании приказа Министерства образования и науки Российской Федерации № 1141/нк от 23.09.2015 г., совет признан соответствующим Положению о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Соискатель Зима Дмитрий Владимирович, 06 июня 1975 года рождения, в 1998 году окончил Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского по специальности «Лечебное дело». С 1998 года по 2000 год проходил обучение в интернатуре по специальности «Хирургия» на базе Симферопольской Центральной районной клинической больницы. С 2014 года и по настоящее время работает врачом-хирургом хирургического отделения Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки

(структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского» Министерства образования и науки Российской Федерации. С апреля 2022 года и по настоящее время работает по внутреннему совместительству в должности младшего научного сотрудника Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского».

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского" Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в Центральной научно-исследовательской лаборатории.

Научные руководители:

Зяблицкая Евгения Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Безруков Олег Филиппович – доктор медицинских наук, доцент, врач-хирург Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Гребнев Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Черников Роман Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением эндокринной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Клиника высоких медицинских технологий им.

Н.И. Пирогова Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Оппоненты 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 Глушаковым Русланом Ивановичем, доктором медицинских наук, начальником научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра и Криволаповым Денисом Сергеевичем, кандидатом медицинских наук, преподавателем кафедры факультетской хирургии, указала, что диссертационная работа Зимы Дмитрия Владимировича «Стресс и нарушение сигнального пути регуляции апоптоза в развитии патологии щитовидной железы (клинико-экспериментальное исследование)», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 3.1.9. Хирургия, является самостоятельно выполненной, завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи – определение роли стресса и нарушения сигнального пути регуляции апоптоза в развитии патологии щитовидной железы. По своей актуальности, научной новизне, объёму проведённых исследований и практическому значению полученных результатов диссертация Зимы Д.В. соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология, 3.1.9. Хирургия.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации опубликовано 18 работ, из них в специализированных научных

журналах списка ВАК опубликовано 6 работ, 2 работы – в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах Scopus и Web of Science. Публикации соответствуют теме диссертационного исследования, в них изложены основные положения выполненной диссертационной работы, общий объем публикаций составляет 78 страниц авторского текста, личный вклад автора составляет 40 страниц авторского текста.

Наиболее значимые научные работы:

1. Геохимические факторы зобообразования / О.Ф. Безруков, Ф.Н. Ильченко, Э.Э. Аблаев, Д.В. Зима // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т.20, N 3-2. – С. 23–27.

2. Аблаев, Э.Э. Заболевания щитовидно-паращитовидного комплекса как социальная проблема / Э.Э. Аблаев, О.Ф. Безруков, Д.В. Зима // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т.20, N 3-1. – С. 146–151.

3. Поиск маркеров молекулярной диагностики для оптимизации хирургической тактики при заболеваниях щитовидной железы / Д.В. Зима, О.Ф. Безруков, Е.Ю. Зяблицкая [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, N 3. – С. 14–20.

4. Структурно-функциональные изменения щитовидной железы белых крыс при моделировании стресса / Д.В. Зима, Т.П. Макалиш, Е.А. Непритимова, Е.Ю. Зяблицкая // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2022. – Т. 12. № 4. – с. 23-28. 18

5. The pathogenetic role of stress in the course of thyroid gland cellular renewal / D.V. Zima, O.F. Bezrukov, T.P. Makalish [et al.] // The New Armenian Medical Journal. – 2019. – Vol.13, N 2. – P. 52–58.

6. Алгоритм морфологической диагностики узловых образований щитовидной железы (клинический опыт) / Д.В. Зима, О.Ф. Безруков, Е.П. Голубинская [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, N 4. – С. 73–77.

7. The indicators of cardiorespiratory system in rats in conditions of chronic hypokinetic stress on the background of normal and restricted nutrition / E.A. Birukova,

D.V. Zima, O.F. Bezrukov [et al.] // Innovations in lifesciences. – 2019. – Vol.7. – P. 33–38.

8. Патент № 2783304 Российская Федерация, МПК G01N 33/574 (2006.01), G01N 33/68 (2006.01), G01N 33/52 (2006.01), C12Q 1/6886 (2018.01), A61B 8/08 (2006.01). Способ дооперационной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узловых образований щитовидной железы: №2021136832: заявл. 13.12.2021: опубл. 11.11.2022 / Зима Д.В., Безруков О.Ф., Зяблицкая Е.Ю., Голубинская Е.П., Макалиш Т.П., Максимова П.Е., Непритимова Е.А. – 11 с. : ил.

На автореферат поступили отзывы от:

1. Вилкова Александра Владимировича – кандидата медицинских наук, доцента кафедры госпитальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Мордовский государственный институт им. Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний нет.

2. Горбункова Виктора Яковлевича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой поликлинической хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний нет.

3. Каде Азамата Халидовича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний нет.

4. Кожина Александра Алексеевича – доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний нет.

5. Лукьянова Станислава Викторовича – кандидата медицинских наук, доцента, доцента кафедры хирургических болезней №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний нет.

6. Магомедова Мухумы Магомедовича – доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры хирургии ФПУ и ППС с курсом эндоскопической хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет». Отзыв положительный. Замечаний нет.

7. Роговой Людмилы Николаевны – доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний нет.

8. Еникеева Дамира Ахметовича – доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний нет.

9. Стяжкиной Светланы Николаевны – доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры факультетской хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства

здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний нет.

10. Гарбузова Петра Ивановича – кандидата медицинских наук, ведущего научного сотрудника отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что специалисты указанных организаций являются признанными учеными данных отраслей медицины, что подтверждается наличием соответствующих научных публикаций, размещенных на сайте: <http://cfuv.ru/>

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем физиологических, гистологических и молекулярных исследований **разработана** научная концепция, позволившая выявить качественно новые **закономерности** исследуемого явления. Комплексно проанализированы изменения в ткани щитовидной железы лабораторных белых крыс в экспериментальной модели изолированного и комбинированного стресса разной продолжительности и получены данные, характеризующие закономерные изменения эпителия щитовидной железы с разнонаправленной динамикой экспрессии маркеров клеточного цикла Ki-67 и FAS-R, свидетельствующей об ингибировании митоза и активации апоптоза.

На клиническом материале с использованием кластерного анализа **доказано**, что уровень экспрессии маркеров клеточного цикла FAS-R и Ki67 в тироцитах у пациентов зависит от вида патологии щитовидной железы. На основании общности молекулярных изменений в эксперименте и клинике **установлена** патогенетическая роль нарушения сигнального пути регуляции апоптоза в механизмах развития заболеваний щитовидной железы человека.

На основании того, что при воздействии на организм стресса возникают закономерные изменения в экспрессии FAS-R на мембране тироцита, **разработан** молекулярный индекс расчета изменения кинетики клетки. Предложены рекомендации по диагностике рака щитовидной железы с использованием малоинвазивной методики тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) и проведением комплекса методов молекулярно-генетического исследования полученного аспирата на мазке и клеточном блоке.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что определена ведущая роль стресса как основного инициирующего фактора в развитии тиреоидной патологии и установлено, что при воздействии на организм стресса возникают закономерные изменения в экспрессии FAS-R на мембране тироцита. **Изучены** патогенетические механизмы действия стресса на структуру и функцию тиреоидного эпителия; **раскрыты** взаимосвязи изменений клеточного цикла и развития патологии щитовидной железы.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что **разработан диагностический алгоритм** динамического наблюдения больных с новообразованиями щитовидной железы неопределенного или неизвестного характера (МКБ 10), базирующийся на ТАПБ узлов щитовидной железы и позволяющий оптимизировать выбор врачебной тактики ведения пациентов. Новизна предложенного алгоритма диагностики подтверждена патентом на изобретение № 2783304 от 11.11.2022 г. Полученные результаты внедрены в клиническую хирургическую диагностическую работу и могут служить основой для дальнейшего изучения методов профилактики и комплексной терапии патологии щитовидной железы. **Рассчитан индекс**, отражающий злокачественный потенциал ткани узловых образований щитовидной железы. Предложено из материала ТАПБ готовить мазок и клеточный блок для выполнения иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований (при показаниях), что вносит вклад в решение проблемы выбора хирургической тактики с применением молекулярных методик на предоперационном этапе.

Разработанный патогенетически обоснованный диагностический алгоритм подтвердил свою эффективность в клинике при ретроспективном анализе на протяжении 3,5 лет. Результаты внедрены как в образовательную деятельность кафедр Общей и клинической патофизиологии, Патологической анатомии с секционным курсом и Хирургии № 2 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», так и в практическое здравоохранение, а именно в диагностическую работу Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки, Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» и ООО «Клиника Генезис».

Оценка достоверности результатов исследования **выявила**, что результаты экспериментов получены на сертифицированном оборудовании с применением современных методов лабораторных морфологических и молекулярных исследований, обработаны математически методами параметрической и непараметрической статистики с применением критериев Вилкоксона и Манна-Уитни, а также кластерного анализа. **Установлены** общие закономерности динамики клеточного цикла тироцитов, в частности маркера митоза Ki-67 в результатах работы диссертанта и научных публикациях других авторов, представленных в независимых источниках.

Личный вклад соискателя Зимы Дмитрия Владимировича состоит в самостоятельном выполнении основных этапов научного исследования. Диссертантом проведены эксперименты по моделированию стресса и комплексному исследованию физиологических показателей лабораторных животных и морфологии щитовидной железы. Также автором самостоятельно выполнены клинические исследования пациентов, их хирургическое лечение и наблюдение. Самостоятельно проведена статистическая обработка, анализ и описание полученных результатов. Лично и в соавторстве подготовлены научные публикации и заявка на выдачу патента на изобретение.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания и вопросы, касающиеся преимущественно молекулярной диагностики и клинической части работы:

Как мы знаем в национальных рекомендациях 2020 определен протокол молекулярно-генетических исследований при дифференцированном раке щитовидной железы. Не противоречит ли предлагаемый вами алгоритм, рекомендациям?

Нет ли ограничений в методике исследования одними и теми же антителами к FAS-R и Ki-67 у крыс в эксперименте и у человека?

Каковы показатели информативности исследуемых молекулярно-генетических методик и комплексного диагностического алгоритма больных заболеваниями щитовидной железы? Позволило ли его применение снизить количество необоснованных хирургических вмешательств?

Отвечая на них, соискатель Зима Д.В. пояснил, и привел собственную аргументацию, что используемая диагностика BRAF мутации полностью соответствует протоколу национальных рекомендаций по лечению и диагностике опухолей щитовидной железы в рамках цитологического заключения III, IV и V групп по Bethesda Thyroid Classification. Диссертант акцентировал внимание на том, что новая разработка заключается в применении методов молекулярной генетики на предоперационном этапе на материале ТАПБ и клеточного блока с дополнительными исследованиями методом иммуногистохимии и расчётом индекса злокачественности ткани при необходимости. В ответ на вопрос о методической допустимости использования антител у человека и животных, автор привел данные, что применены клоны первичных антител и система детекции (вторичные антитела мыши и кролика), рекомендованные производителем, как для белой крысы, так и для человека, что позволяет использовать их в рамках дизайна данной диссертационной работы. Об эффективности нового алгоритма, по мнению автора, свидетельствует снижение количества неинформативных цитологических препаратов, а главный показатель – это соответствие диагноза на предоперационном и послеоперационном этапах.

На заседании 17 февраля 2023 года диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационная работа Зимы Дмитрия Владимировича «Стресс и нарушение сигнального пути регуляции апоптоза в развитии патологии щитовидной железы (клинико-экспериментальное исследование)» представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), 3.1.9. Хирургия, является научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно практической задачи по установлению роли стресса и нарушения сигнального пути регуляции апоптоза в развитии патологии щитовидной железы. По своей актуальности, научной новизне, практическому значению, глубине и объему проведенных исследований, а также достоверности полученных результатов диссертация Зимы Д.В. соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, и принял решение: за новые научно обоснованные разработки, имеющие существенное значение для развития страны и решение научной задачи, имеющей значение для развития соответствующих отраслей знаний, присудить Зиме Дмитрию Владимировичу ученую степень кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3 Патологическая физиология и 3.1.9. Хирургия.

Для проведения защиты диссертации Зимы Д.В., тема которой охватывает две специальности, только по одной из которых диссертационному совету представлено право проведения защиты диссертации, в состав диссертационного совета на одно заседание были введены три дополнительных члена совета с правом голоса, по специальности 3.1.9. - Хирургия, являющимися членами Диссертационного совета 24.2.318.03, созданным на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,

действующим на основании приказа Министерства образования и науки Российской Федерации, приказ № 1487/нк от 27.11.2015 г.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 8 докторов наук по специальностям рассматриваемой диссертации (5 докторов наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология и 3 доктора наук по специальности 3.1.9. Хирургия), участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, и 3 дополнительно введенных членов совета на разовую защиту с правом голоса, проголосовали:

«за» – 18 человек, «против» – 1, «недействительных бюллетеней» – 0.

Заключение диссертационного совета подготовили:

д.м.н., доцент

Фомочкина Ирина Ивановна

д.м.н., доцент

Михайличенко Вячеслав Юрьевич

д.м.н.

Гордиенко Андрей Иванович

д.м.н., профессор

Ильченко Федор Николаевич

д.м.н., доцент

Олексенко Виктор Валентинович

д.м.н., профессор

Притуло Леонид Федорович

Председатель
диссертационного совета Д 24.2.318.01
доктор медицинских наук, профессор

Кубышкин
Анатолий Владимирович

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 24.2.318.01
доктор медицинских наук, доцент

Зяблицкая
Евгения Юрьевна

17 февраля 2023 года