

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Демидовой Татьяны Юльевны на диссертационную работу Нуралиевой Нураны Фейзуллаевны на тему «Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность: механизмы нарушений иммунной толерантности, прогнозирование рисков на основе мультиплексного профилирования антител и молекулярно-генетических предикторов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки).

Актуальность темы выполненной работы

Первичная надпочечниковая недостаточность является тяжелым жизнеугрожающим заболеванием, которое, как правило, диагностируется только при развитии аддисонического криза. В связи с чем, крайне актуальным представляется скрининг данной патологии в группе риска. Автором представлены результаты соответствующего исследования, проведенного в России впервые.

Не вызывает сомнений необходимость уточнения механизмов запуска реакций иммунной аутоагрессии при аутоиммунной надпочечниковой недостаточности для последующей разработки методов ранней диагностики и профилактики заболевания. Также, сохраняет свою актуальность поиск неинвазивного и надежного метода диагностики гипокортицизма, особенно для групп пациентов, которым противопоказано проведение пробы с инсулиновой гипогликемией.

Учитывая частую ассоциацию аутоиммунной надпочечниковой недостаточности с поражением других эндокринных желез, представляется перспективным создание системы прогнозирования данных заболеваний.

Диссертация Нуралиевой Н.Ф. посвящена поиску ассоциации аутоиммунной надпочечниковой недостаточности с полиморфными маркерами в генах *TLR9*, *IL28B*, *TLR2*, а также с содержанием регуляторных

В-лимфоцитов. Кроме того, в работе проведено определение диагностического порога кортизола утренней слюны для исключения гипокортицизма. Также, предложено применение метода мультиплексного иммуноанализа на основе гидрогелевого биочипа для выявления антител-маркеров аутоиммунных эндокринных заболеваний с целью их скрининга и диагностики.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

В соответствии с поставленной целью, Нуралиевой Н.Ф. в работе выделены пять задач, каждая из которой соответствует определенному разделу диссертации. Исследование выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» – ведущего центра, оказывающего медицинскую помощь пациентам с первичной надпочечниковой недостаточностью со всех регионов страны. Таким образом, достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждена достаточными объемами выборок и их репрезентативностью. Применение современных лабораторных анализов и статистических методов соответствует основным требованиям научного исследования и делает научные положения и выводы обоснованными и соответствующими поставленным цели и задачам.

Научная новизна

Диссертация Нуралиевой Н.Ф., без сомнений, обладает научной новизной, так как автором впервые в России осуществлен скрининг и на основании полученных результатов разработан алгоритм диагностики и лечения ранних стадий аутоиммунной надпочечниковой недостаточности. Впервые в России проведен сравнительный анализ уровня дегидроэпиандростерон-сульфата крови у женщин молодого возраста с манифестной и латентной аутоиммунной надпочечниковой недостаточностью и условно здоровых. Доказано, что снижение данного показателя является одним из ранних признаков развития заболевания у молодых женщин.

Впервые в мире продемонстрировано улучшение качества жизни пациентов с латентной аутоиммунной надпочечниковой недостаточностью на фоне заместительной терапии минералокортикоидами и (при необходимости) глюкокортикоидами.

Автором впервые в мире выявлена тенденция к снижению содержания регуляторных В-лимфоцитов при аутоиммунной надпочечниковой недостаточности (изолированной и в составе аутоиммунного полигландулярного синдрома 2 типа), а также ассоциация заболевания с генотипом СТ полиморфного маркера rs12979860 гена *IL28B*. Данные результаты имеют фундаментальное значение, т.к. позволят сформировать новую концепцию о механизмах дисрегуляции иммунной системы при аутоиммунной надпочечниковой недостаточности.

В работе Нуралиевой Н.Ф. впервые в России определена диагностическая ценность анализа утренней слюны на кортизол при надпочечниковой недостаточности и впервые в мире выполнено исследование данного показателя при латентной стадии заболевания. Согласно полученным результатам, определен диагностический порог кортизола утренней слюны, который с высокой специфичностью исключает наличие гипокортицизма, что позволяет применять данный тест при наличии противопоказаний к пробе с инсулиновой гипогликемией.

На основании анализа частоты сопутствующей аутоиммунной эндокринной патологии в большой когорте взрослых пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью впервые в мире разработана иммунологическая панель для мультиплексного анализа на основе гидрогелевого биочипа для диагностики и прогнозирования развития компонентов аутоиммунных полигландулярных синдромов. С учётом выявленной высокой диагностической точности метода, предполагается возможность его внедрения в клиническую практику для проведения расширенного обследования с целью скрининга и верификации диагноза надпочечниковой недостаточности и других эндокринных заболеваний

заболевания на потенциальной и латентной стадиях. В работе также получены данные, свидетельствующие о тенденции к снижению содержания регуляторных В-лимфоцитов при аутоиммунной надпочечниковой недостаточности, обусловленной нарушением периферической иммунной толерантности. Проведен детальный анализ факторов, которые могут оказывать влияние на уровень данных клеток. Не менее важным результатом работы является и предложенный новый генетический предиктор (полиморфизм гена *IL28B*) аутоиммунной надпочечниковой недостаточности, который на уровне статистической тенденции чаще встречается у пациентов по сравнению со здоровыми. Кроме того, автором определен диагностический порог кортизола утренней слюны, позволяющий с высокой специфичностью исключить наличие как первичной, так и вторичной надпочечниковой недостаточности. Наконец, показано, что разработанный метод мультиплексного иммуноанализа на основе гидрогелевого биочипа позволяет с высокой точностью выявлять наличие в сыворотке пациентов антител, специфичных как для аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа, так и для других эндокринных аутоиммунных заболеваний.

В главе IV «Обсуждение» автор сопоставляет полученные результаты с данными других исследователей.

Все главы диссертационной работы четко структурированы, работа построена логично. Значимых замечаний к диссертационной работе нет.

Сведения о публикациях по теме диссертации

По теме диссертации опубликована 31 печатная работа, в том числе: 1 монография, 2 главы в книгах, 14 полнотекстовых рукописей в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, включая 4 зарубежные (1 и 2 квартилей). На основании результатов проведенного исследования получен патент на изобретение.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует тексту диссертации Нуралиевой Н.Ф., содержит цель и задачи исследования; положения, выносимые на защиту; научную новизну; основные результаты; выводы; практические рекомендации. Замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принципиальных замечаний к рассматриваемой работе нет.


Таким образом, диссертация Нуралиевой Нураны Фейзуллаевны «Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность: механизмы нарушений иммунной толерантности, прогнозирование рисков на основе мультиплексного профилирования антител и молекулярно-генетических предикторов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача расширения знаний об иммунопатогенезе аутоиммунного адреналита и оптимизации алгоритма диагностики у пациентов с гипокортицизмом, что имеет существенное значение для эндокринологии.

По своей сути, актуальности, новизне, методическому уровню, теоретической и практической ценности диссертация Нуралиевой Нураны Фейзуллаевны на тему «Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность: механизмы нарушений иммунной толерантности, прогнозирование рисков на основе мультиплексного профилирования антител и молекулярно-генетических предикторов» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пунктам 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 №

748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 26.05.2020 № 751, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 №101), а ее автор Нуралиева Нурана Фейзуллаевна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.


Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эндокринологии
лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Минздрава России



_____ Демидова Татьяна Юльевна

Согласна на обработку моих персональных данных



«29» мая 2023 г.

_____ Демидова Татьяна Юльевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Демидовой Т.Ю. заверяю
Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент



_____ Демина Ольга Михайловна

«29» мая 2023 г.

Контактная информация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России.

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1.

Телефон: +7 (495) 434-03-29

e-mail: rsmu@rsmu.ru

Web-сайт: <https://rsmu.ru/>