

## 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.

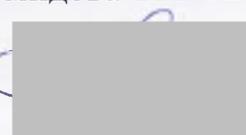
**Официальный оппонент**

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](mailto:rsmu@rsmu.ru)

Web-сайт: <https://rsmu.ru/>