

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук Хайдукова Сергея Валерьевича 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 диссертации

Аутоиммунные заболевания обнаруживают у 3-5% населения. Первичная надпочечниковая недостаточность (1-НН) является одним из наиболее тяжелых эндокринных аутоиммунных заболеваний и нередко манифестирует жизнеугрожающим состоянием – аддисоническим кризом. Разработка эффективных методов прогнозирования и диагностики первичной надпочечниковой недостаточности, наиболее частой причиной, которой является аутоиммунный адреналит, представляет собой важное направление в терапии этого заболевания. С другой стороны, не менее важно выявить мишени для терапевтического воздействия при данной патологии. Одним из перспективных направлений данного типа исследований представляется анализ полиморфизмов генов toll-подобных рецепторов и анализ цитокинов, вовлеченных в иммунопатогенез аутоиммунной надпочечниковой недостаточности. Не менее перспективным и важным является определение содержания регуляторных В-лимфоцитов, которые участвуют в поддержании периферической иммунной толерантности.

Таким образом, крайне важной представляется разработка алгоритма своевременной диагностики гипокортицизма, а также уточнение механизмов

нарушения иммунной толерантности при данном заболевании. Принимая во внимание частое развитие коморбидных аутоиммунных заболеваний при первичной надпочечниковой недостаточности, требуется совершенствование методов скрининга компонентов полигландулярных синдромов.

В исследовании Нуралиевой Н.Ф. проведен анализ содержания регуляторных В-лимфоцитов при первичной надпочечниковой недостаточности, в том числе на ранних стадиях заболевания (диагностированных по результатам скрининга на основании определения уровня антител к 21-гидроксилазе в группе риска). Кроме того, с целью поиска нового генетического предиктора гипокортицизма, оценивается частота полиморфизмов генов, кодирующих цитокины и рецепторы, участвующие в иммунном ответе. В качестве альтернативного метода диагностики надпочечниковой недостаточности предложено исследование кортизола в слюне утром. Автором также разработана диагностическая панель для мультиплексного иммуноанализа, позволяющего осуществлять скрининг и диагностику различных компонентов аутоиммунных полигландулярных синдромов.

**Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов,
практическая и теоретическая значимость**

В работе Нуралиевой Н.Ф. проведен скрининг носительства антител к 21-гидроксилазе большого количества пациентов группы риска. На основании полученных результатов модифицирована классификация аутоиммунной надпочечниковой недостаточности, которая ранее в России не применялась. Кроме того, разработан алгоритм диагностики и лечения ранних стадий заболевания. Полученные результаты имеют большое значение для клинической практики за счет своевременного выявления у пациентов гипокортицизма, что позволит значительно уменьшить смертность от аддисонического криза.

Выявление тенденции к снижению содержания регуляторных В-лимфоцитов при аутоиммунной надпочечниковой недостаточности, обусловленной

нарушением периферической иммунной толерантности, имеет фундаментальное значение. Не исключается, что полученные данные позволят сформировать новую концепцию о молекулярных механизмах дисрегуляции иммунной системы в патогенезе заболевания. Кроме того, поскольку изменения в системе регуляторных В-лимфоцитов определяются уже на ранних стадиях болезни Аддисона и не зависят от длительности патологического процесса, заместительной терапии гипокортицизма и уровня антител к 21-гидроксилазе, а также числа сопутствующих аутоиммунных заболеваний, данные клетки могут рассматриваться как перспективные маркеры прогнозирования, ранней диагностики и дифференциальной диагностики первичной надпочечниковой недостаточности.

Впервые проведена оценка частоты генотипов и аллелей полиморфизмов генов TLR2, TLR9 и IL28B в когорте пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью аутоиммунного генеза. На основании полученных данных генотип СТ полиморфизма rs12979860 гена IL28B предложен в качестве нового возможного генетического предиктора гипокортицизма, обусловленного нарушением периферической иммунной толерантности, а также дополнительного фактора, ассоциированного с первичной надпочечниковой недостаточностью, развившейся вследствие нарушения центральной иммунной толерантности.

В диссертации впервые определен диагностический порог кортизола утренней слюны при гипокортицизме, что, несомненно, имеет большое практическое значение, так как расширяет возможности обследования пациентов, имеющих противопоказания к пробе с инсулиновой гипогликемией.

Разработанный метод мультиплексного иммуноанализа на основе гидрогелевого биочипа позволяет выявлять в крови пациентов как антитела, специфичные для аутоиммунного полигландулярного синдрома типа I, так и органоспецифические антитела. Метод, несомненно, имеет перспективы для

внедрения в клиническую практику. Преимуществом биочипа является использование небольшого количества биологического материала для анализа.

Научная обоснованность и достоверность положений, результатов и выводов диссертации

Автор четко сформулировал цель и пять задач исследования, которые выполнены в полном объеме. Каждый из разделов диссертации включает достаточное число пациентов, полученные результаты обработаны с использованием современных методов статистического анализа, что подтверждает обоснованность и достоверность выводов, практических рекомендаций и положений, выносимых на защиту.

Оценка содержания диссертации

Диссертация оформлена по классическому образцу, изложена научным языком на 202 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения, содержит 53 таблицы и 31 рисунок. Список литературы включает 145 источников (18 отечественных и 127 зарубежных). Результаты работы доложены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях.

Сведения о научных публикациях по теме диссертации

Автором по теме диссертации опубликована 31 печатная работа, включая: 1 монографию, 2 главы в книгах, 14 полнотекстовых рукописей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации, включая 4 зарубежные (1 и 2 квартилей), 7 тезисов в сборниках российских конференций, 5 зарубежных тезисов. Результаты работы использованы при составлении клинических рекомендаций по 1-НН у взрослых. На основании результатов проведенного исследования получен патент на изобретение.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации содержит актуальность темы исследования; цель и задачи; положения, выносимые на защиту; теоретическую и практическую значимость; научную новизну; основные результаты; выводы; практические рекомендации. Автореферат соответствует основным положениям диссертации. 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 законченным научно-квалификационным трудом, в котором уточняются аспекты иммунопатогенеза, а также предложены новые подходы к диагностике заболевания, в том числе в составе аутоиммунных полигландулярных синдромов.

По своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости 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, несомненно, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Официальный оппонент

Доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории углеводов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова

Российской академии наук _____ Хайдуков Сергей Валерьевич

Согласен на обработку моих персональных данных

« 15 » мая 2023 г. _____ Хайдуков Сергей Валерьевич

Подпись доктора биологических наук, старшего научного сотрудника лаборатории углеводов Хайдукова С.В. заверяю
Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, доктор физико-математических наук

_____ Олейников Владимир Александрович

« 15 » мая 2023 г.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10

Телефон: +7 (495) 335-01-00

e-mail: office@ibch.ru

Web-сайт: <https://www.ibch.ru/>