

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор ФГБОУ ВО

«Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Д.м.н., профессор,

Крихели Н. И.

2023г.

**ОТЗЫВ**

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 диссертационного исследования**

Тяжелым заболеванием человека с высоким риском летального исхода при несвоевременной диагностике и неадекватной терапии является первичная надпочечниковая недостаточность. Известно, что при гипокортицизме развивается 8,3 аддисонических криза на 100 пациенто-лет, из них с летальным исходом – около 0,5 случаев на 100 пациенто-лет. Поиск стратегий, позволяющих выявить заболевание на ранних стадиях, представляет собой крайне перспективное направление научных исследований.

Важное направление обследования пациентов с болезнью Аддисона аутоиммунного генеза – это своевременная диагностика сопутствующих

эндокринопатий аутоиммунного генеза, которые могут манифестировать жизнеугрожающими состояниями. Поскольку за несколько лет до манифестации аутоиммунных заболеваний в крови больных могут определяться антитела к таргетным органам и молекулам-мишеням, целесообразен скрининг подобных маркеров. Однако, с учётом высокой стоимости данных анализов, в Российской Федерации их исследование в клинической практике не проводится.

Таким образом, представленная диссертационная работа Нуралиевой Н.Ф., посвященная изучению иммунологических и генетических аспектов развития аутоиммунной надпочечниковой недостаточности, а также оптимизации алгоритма диагностики данной болезни и прочих компонентов аутоиммунных полигландулярных синдромов, является крайне актуальной и своевременной.

#### **Научная и практическая ценность диссертации**

Диссертация Нуралиевой Н.Ф., несомненно, обладает научной новизной. Впервые в России проведена оценка уровня регуляторных В-лимфоцитов при аутоиммунной надпочечниковой недостаточности, обусловленной нарушением как периферической (изолированная и в составе аутоиммунного полигландулярного синдрома 2-го типа), так и центральной иммунной толерантности (в составе аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа). Нуралиевой Н.Ф. показано, что содержание регуляторных В-лимфоцитов снижается при болезни Аддисона, развивающейся на фоне срыва механизмов периферической иммунной толерантности. При этом всесторонний анализ факторов, потенциально оказывающих влияние на показатели иммунореактивности (включая проводимую заместительную терапию гипокортицизма), не выявил каких-либо значимых корреляций.

Впервые проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов в однонуклеотидных полиморфизмах генов *TLR9*, *IL28B*, *TLR2*, а также

гаплотипов в данных генах. При этом диссертант сообщает о новых предрасполагающих и протективных вариантах.

В одном из разделов работы Нуралиева Н.Ф. оценивала диагностическую эффективность анализа крови на антитела к P450c21 при помощи иммуноферментного метода. Согласно полученным результатам, данный метод продемонстрировал высокую чувствительность при дифференциальной диагностике первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного и иного генеза. Кроме того, анализ крови на антитела к P450c21 автором впервые в России успешно применен и с целью выявления доклинических форм болезни Аддисона, обусловленной аутоиммунной деструкцией. Полученные данные легли в основу созданного диссертантом алгоритма диагностики и лечения ранних стадий аутоиммунной надпочечниковой недостаточности. Кроме того, с учётом клинко-лабораторных результатов обследованных пациентов с потенциальной и латентной аутоиммунной надпочечниковой недостаточностью, Нуралиева Н.Ф. модифицировала классификацию заболевания, разработанную зарубежными учеными.

С целью оптимизации алгоритма диагностики надпочечниковой недостаточности, диссертантом проведено исследование по оценке операционных характеристик анализа утренней слюны на кортизол. На основании сопоставления результатов обследования этим методом и данных, полученных при инсулинотолерантном тесте, доказана высокая специфичность анализа утренней слюны на кортизол при обследовании пациентов с подозрением на гипокортицизм.

К несомненным преимуществам работы следует отнести принципиально новый подход к обследованию пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью, которые имеют высокий риск развития других аутоиммунных эндокринопатий. Автором разработан гидрогелевый биочип, содержащий иммобилизованные антигены, к которым наиболее часто формируются аутоантитела при аутоиммунном тиреоидите и сахарном

диабете 1 типа, как наиболее частых сопутствующих патологиях при болезни Аддисона. Кроме того, в биочип включены также интерферон- $\alpha$ , интерферон- $\omega$  и интерлейкин-22, формирование антител к которым является патогномичным признаком аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа. На основании анализа сывороток крови 206 участников с различными аутоиммунными и неаутоиммунными эндокринными патологиями, а также условно здоровых, автором показана высокая чувствительность и специфичность метода.

### **Теоретическая и практическая значимость полученных результатов**

Результаты, полученные при анализе содержания регуляторных В-лимфоцитов и частот вариантов полиморфных маркеров при первичной надпочечниковой недостаточности, имеют большое научное значение, так как дополняют знания об иммунопатогенезе заболевания.

Диссертационная работа также обладает достаточной практической значимостью. В частности, в арсенале практикующего эндокринолога появился дополнительный критерий, позволяющий исключить наличие первичной надпочечниковой недостаточности – уровень кортизола утренней слюны  $\geq 8,4$  нмоль/л. Кроме того, автором наглядно продемонстрировано, насколько важной практической задачей является своевременное выявление болезни Аддисона и предложен четкий диагностический алгоритм. Для диагностики наиболее частых эндокринных аутоиммунных заболеваний рекомендовано мультиплексное профилирование антител.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты исследования, посвященные изучению уровня регуляторных В-лимфоцитов, а также полиморфизмов генов toll-подобных рецепторов и интерферонов III типа в иммунопатогенезе аутоиммунной надпочечниковой недостаточности, могут стать основой для разработки новых методов лечения и, возможно, даже предупреждения болезни Аддисона.

Анализ слюны на кортизол утром рассматривается как вспомогательный метод при невозможности проведения пробы с инсулиновой гипогликемией, которая в настоящее время является золотым стандартом диагностики гипокортицизма.

Применение в клинической практике эндокринолога разработанного в диссертации алгоритма диагностики и лечения ранних стадий первичной надпочечниковой недостаточности позволит предотвратить развитие жизнеугрожающих аддисонических кризов, а также значительно улучшить качество жизни пациентов.

Разработанная тест-система «АПС-БИОЧИП» имеет большой потенциал для регистрации в качестве медицинского изделия и внедрения в дальнейшем в клиническую практику для скрининга эндокринной аутоиммунной патологии в группе риска.

#### **Достоверность и обоснованность положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации**

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы не вызывают сомнений, поскольку дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам; выборки пациентов и здоровых участников являются достаточными по объему. Комплексное клинико-лабораторное обследование, корректная и современная статистическая обработка полученных результатов соответствуют цели и задачам исследования и отвечают требованиям современной науки.

Диссертация Нуралиевой Н.Ф. изложена на 202 страницах машинописного текста, выполнена в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, изложения материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Диссертация содержит 53 таблицы и 31 рисунок. Список литературы включает 145 источников (18 отечественных и 127 зарубежных).

По теме диссертации опубликована 31 печатная работа, из них включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий ВАК Российской Федерации – 14.

Содержание работы и выносимые на защиту результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология. Объем и структура диссертации соответствуют всем требованиям, предъявляемым к исследованиям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Автореферат диссертационной работы Нуралиевой Н.Ф. соответствует основным научным положениям работы и включает актуальность проблемы, цель и задачи, материалы и методы исследования, основные результаты, выводы, практические рекомендации. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации, а также автореферата нет.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Нуралиевой Нураны Фейзуллаевны «Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность: механизмы нарушений иммунной толерантности, прогнозирование рисков на основе мультиплексного профилирования антител и молекулярно-генетических предикторов» является научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение актуальных научных и практических задач – уточнение механизмов иммунной аутоагрессии при первичной надпочечниковой недостаточности, а также оптимизация алгоритма диагностики заболевания.

По своей сути, актуальности, новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертация Нуралиевой Нураны Фейзуллаевны «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 заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Отзыв на диссертацию обсужден и утвержден на заседании сотрудников кафедры эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7/23 от « 11 » мая 2023 г.).

Профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, доктор медицинских наук  
Даю согласие на обработку моих персональных данных

 Бирюкова Елена Валерьевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Бирюковой Е.В. заверяю  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава  
России, доктор медицинских наук, профессор

 Васюк Юрий Александрович

«12» мая 2023 г.

**Контактная информация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 127473, Москва, улица Десятская, дом 20, стр. 1

Телефон: +7 (495) 609-67-00

e-mail: [msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru)

Web-сайт: <https://www.msmsu.ru/>