ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.045.01 СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 28.09.2023 г. №230

О присуждении Нуралиевой Нуране Фейзуллаевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность: механизмы нарушений иммунной толерантности, прогнозирование рисков на основе мультиплексного профилирования антител и молекулярно-генетических предикторов» по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) принята к защите 30.03.2023 г. (протокол № 224/2) диссертационным советом 21.1.045.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России), 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Приказ Рособрнадзора 21.12.2009 г. № 2260-2851.

Соискатель Нуралиева Нурана Фейзуллаевна, 1992 года рождения, в 2015 году с отличием окончила лечебный факультет Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (ныне Сеченовский Университет), по специальности «Лечебное дело», диплом № 107718 0243856.

С 2015 по 2017 годы проходила обучение в клинической ординатуре в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (ныне ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) по специальности «Эндокринология».

С 2017 года по настоящее время работает в должности научного сотрудника отдела терапевтической эндокринологии (с 2022 года – отделения терапии заболеваний щитовидной железы, надпочечников и ожирения) и специалиста редакционно-издательского отдела ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Трошина Екатерина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, Директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

– **Демидова Татьяна Юльевна,** доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

– **Хайдуков Сергей Валерьевич,** 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, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России).

В положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России Бирюковой Еленой Валерьевной, указано, что 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. Результаты работы имеют большое научное значение, так как дополняют знания об иммунопатогенезе заболевания. Диссертация также обладает высокой практической значимостью.

Соискатель имеет 31 научную публикацию по теме диссертации, из них 14 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки для публикации основных результатов диссертационных работ. Работы посвящены проблеме патогенеза, раннего выявления, диагностики первичной надпочечниковой недостаточности и сопутствующих заболеваний, полностью отражают суть и результаты диссертационного исследования.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. В опубликованных статьях в журналах, тезисах всероссийских конференций и конференций с

международным участием авторский вклад составляет не менее 50%. Автором не только подготовлен научный материал, но и проведена его обработка. Написание текста публикаций выполнялось соискателем ученой степени.

Общий объем научных изданий составляет 18,3 печатных листа, наиболее значимыми работами являются:

1. **Nuralieva**, **N.** Diagnostic Accuracy of Methods for Detection of Antibodies against Type I Interferons in Patients with Endocrine Disorders / **N. Nuralieva**, M. Yukina, L. Sozaeva, M. Donnikov, L. Kovalenko, E. Troshina, E. Orlova, D. Gryadunov, E. Savvateeva, I. Dedov // J. Pers. Med. – 2022. – Vol. 12. – ID 1948. DOI: 10.3390/jpm12121948.
2. **Нуралиева, Н. Ф.** Аутоантитела к 21-гидроксилазе как диагностический маркер первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза, в том числе на потенциальной и латентной стадиях / **Н. Ф. Нуралиева**, М. Ю. Юкина, Е. А. Трошина, Н. М. Малышева, Л. В. Никанкина // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, № 7. – С. 445–458. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-023.
3. **Нуралиева, Н. Ф.** Дефицит андрогенов у женщин с надпочечниковой недостаточностью. Дегидроэпиандростерон. Обзор литературы / **Н. Ф. Нуралиева**, М. Ю. Юкина, Е. А. Трошина, Н. М. Платонова // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 35-39. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.35-39.
4. **Нуралиева, Н. Ф.** Вторичная надпочечниковая недостаточность – новые аспекты диагностики и лечения / **Н. Ф. Нуралиева,** М. Ю. Юкина, Е. А. Трошина // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 51–59. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-51-59.
5. **Нуралиева, Н. Ф.** Частая ассоциация витилиго с эндокринными аутоиммунными заболеваниями: первичные данные в российской когорте взрослых пациентов / **Н. Ф. Нуралиева**, М. Ю. Юкина, Е. А. Трошина, О. В. Жукова, В. А. Петров, В. А. Волнухин // Вестник РГМУ. – 2022. – № 5. – С. 68-74. DOI: 10.24075/brsmu.2022.055.

6. Savvateeva, E. N. Multiplex Autoantibody Detection in Patients with Autoimmune Polyglandular Syndromes / E. N. Savvateeva, M. Yu. Yukina, **N. F. Nuralieva**, M. A. Filippova, D. A. Gryadunov, E. A. Troshina // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22. – ID 5502. DOI: 10.3390/ijms22115502.

7. Yukina, M. Novel Gene Mutations Regulating Immune Responses in Autoimmune Polyglandular Syndrome With an Atypical Course / M. Yukina, T. Erofeeva, **N. Nuralieva**, T. Andreeva, E. Savvateeva, N. Dudko, E. Troshina, E. Rogaev, G. Melnichenko // Journal of the Endocrine Society. – 2021. – Vol. 5, № 8. – P. 1-9. DOI: 10.1210/jendso/bvab077.

8. Savvateeva, E. Microarray-Based Detection of Antibodies against SARS-CoV-2 Proteins, Common Respiratory Viruses and Type I Interferons / E. Savvateeva, M. Filippova, V. Valuev-Elliston, **N. Nuralieva**, M. Yukina, E. Troshina, V. Baklaushev, A. Ivanov, D. Gryadunov // Viruses. – 2021. – Vol. 13. – ID 2553. DOI: 10.3390/v13122553.

9. Дедов, И. И. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность: механизмы нарушений иммунной толерантности / И. И. Дедов, Е. А. Трошина, **Н. Ф. Нуралиева**, М. Ю. Юкина // Клин. мед. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 330-336. DOI: 10.34651/0023-2149-2019-97-5-330-336.

10. Трошина, Е. А. Распространенность аутоиммунных эндокринных заболеваний у больных витилиго / Е. А. Трошина, В. А. Волнухин, В. А. Петров, **Н. Ф. Нуралиева**, М. Ю. Юкина, Е. М. Орлова, Н. В. Фриго // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 10. – С. 88–96. DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000736.

11. Юкина, М. Ю. Влияние заместительной терапии глюкокортикоидами на костный обмен при надпочечниковой недостаточности. Обзор литературы / М. Ю. Юкина, М. О. Чернова, **Н. Ф. Нуралиева**, А. К. Еремкина, Е. А. Трошина, Г. А. Мельниченко, Н. Г. Мокрышева // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 357-368. DOI: 10.14341/omet12700.

12. Пигарова, Е. А. Диагностика и лечение эндокринологических осложнений иммунотерапии онкологических заболеваний / Е. А. Пигарова, Л.

К. Дзеранова, **Н. Ф. Нуралиева**, Г. А. Мельниченко // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 49-58. DOI: 10.14341/omet9834.

13. **Нуралиева, Н. Ф.** Поражение желез внутренней секреции как осложнение иммунотерапии в практике онколога / **Н. Ф. Нуралиева**, Е. А. Трошина, Г. А. Мельниченко // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 174-182. DOI: 10.14341/ket9875.

14. **Нуралиева, Н. Ф.** Основы иммунопатогенеза аутоиммунных тиреопатий и сахарного диабета 1 типа / **Н. Ф. Нуралиева**, М. Ю. Юкина, Е. А. Трошина // Доктор.Ру. – 2019. – Т. 4, № 159. – С. 49–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-49-53.

15. Юкина, М. Ю. Надпочечниковая недостаточность / М. Ю. Юкина, **Н. Ф. Нуралиева**, Е. А. Трошина. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2020. – 144 с.

16. Трошина, Е. А. Базовые аспекты функционирования иммунной системы в норме и при патологических состояниях / Е. А. Трошина, М. Ю. Юкина, **Н. Ф. Нуралиева** // Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых / под ред. И. И. Дедова, Е. А. Трошиной. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 264 с.

17. Юкина, М. Ю. Аутоиммунная недостаточность коры надпочечников / М. Ю. Юкина, **Н. Ф. Нуралиева**, Е. А. Трошина // Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых / под ред. И. И. Дедова, Е. А. Трошиной. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 264 с.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. Салухова Владимира Владимировича, д.м.н., доцента, начальника 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), нештатного главного эндокринолога Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации;

2. Суплотовой Людмилы Александровны, д.м.н., профессора, заведующей курсом эндокринологии кафедры терапии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, главного эндокринолога Тюменской области;

3. Бардымовой Татьяны Прокопьевны, д.м.н., профессора, заведующей кафедрой эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Все отзывы положительные, подчеркивают как научную, так и практическую ценность работы. Замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в конкретной области эндокринологии, которой посвящено диссертационное исследование. Выбор ведущей организации обусловлен тем, что она широко известна своими достижениями в медицинской науке и имеет все возможности определить научную и практическую ценность диссертации.

Основными публикациями по теме диссертации официального оппонента Демидовой Татьяны Юльевны являются следующие:

1. Томилова, Е. Н. Аддисонический криз как дебют первичной хронической надпочечниковой недостаточности / Е. Н. Томилова, Т. Ю. Демидова // Терапия. – 2017. – № 5. – С. 45-48.

2. Ладыгина, Д. О. Надпочечниковая недостаточность: редкие проявления и трудности своевременной диагностики / Д. О. Ладыгина, Н. В. Попова, Ю. А. Ядрова, М. Н. Алехин, Н. В. Ломакин, Т. Ю. Демидова // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 104-109.

3. Демидова, Т. Ю. Особенности дифференциальной диагностики сахарного диабета в современном мире: клиническое наблюдение / Т. Ю.

Демидова, Е. Ю. Грицкевич, М. Я. Измайлова Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение // 2021. – Т. 10, № 2. – С. 112-117.

4. Демидова, Т. Ю. Молекулярно-генетические особенности развития сахарного диабета и возможности персонализации терапии / Т. Ю. Демидова, С. Г. Зенина // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 5. – С. 467-474.

5. Демидова, Т. Ю. Гистиоцитоз из клеток лангерганса в эндокринологической практике. Клиническое наблюдение / Т. Ю. Демидова, Е. Ю. Грицкевич, Е. В. Волкова // Русский Медицинский Журнал. – 2019. – Т. 27, № 12. – С. 25-28.

6. Ушакова, Ф. О. Влияние функционального состояния щитовидной железы на риск развития гестационного сахарного диабета / Ф. О. Ушакова, Т. Ю. Демидова, Х. К. К. Абдухамидова, Б. Энхтайван, С. Н. Переходов // Терапия. – 2020. – Т. 6, № 8. – С. 23-29.

Основными публикациями по теме диссертации официального оппонента Хайдукова Сергея Валерьевича являются следующие:

1. Зиганшина, М. М. Визуализация В10-регуляторных клеток в периферической крови при физиологической беременности / М. М. Зиганшина, С. В. Хайдуков // Российский иммунологический журнал. 2021. – Т. 24, № 2. – С. 269-274.

2. Попов, С. В. Анализ регуляторных Т-лимфоцитов при грибковых инфекциях / С. В. Попов, И. Ю. Шмельков, С. В. Хайдуков // Медицинская иммунология. 2020. – Т. 22, № 6. – С. 1055-1064.

3. Попов, С. В. Роль Т-регуляторных клеток в прогрессировании рака предстательной железы / С. В. Попов, Н. В. Стуров, Н. В. Воробьев, С. В. Хайдуков // Медицинская иммунология. 2019. – Т. 21, № 4. – С. 587-594.

4. Nesterova, I. V. Evaluation of the effects in the in vitro system of synthetic thymic hexapeptide on the expression levels of NF-κB, IFNα/βR and CD119 neutrophilic granulocytes in patients with chronic herpes viral co-infections / I. V.

Nesterova, E. O. Khalturina, V. N. Nelubin, S. V. Khaidukov, G. A. Chudilova // Russian Journal of Infection and Immunity. 2022. – Т. 12, № 5. – С. 850-858.

5. Нестерова, И. В. Модулирующие эффекты глюкозаминилмурамилдипептида на трансформированный фенотип субпопуляции IFNα/βR1+IFNγR+TLR4+ нейтрофильных гранулоцитов пациентов с хроническими герпес-вирусными инфекциями в эксперименте in vitro / И. В. Нестерова, Т. З. Нгуен, Е. О. Халтурина, С. В. Хайдуков, С. В. Гурьянова // Российский иммунологический журнал. 2018. – Т. 12, № 3 (21). – С. 379-384.

Основные работы ведущей организации по теме диссертации:

1. Бирюкова, Е. В. Вторичная надпочечниковая недостаточность в клинической практике / Е. В. Бирюкова, М. В. Шинкин, И. В. Соловьева, Ю. А. Шишкова // Лечение и профилактика. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 83-94.

2. Бирюкова, Е. В. Хроническая надпочечниковая недостаточность в практике клинициста / Е. В. Бирюкова, Е. С. Ганенкова, М. Д. Лованова // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 103-108.

3. Егшатян, Л. В. Клинический случай тяжелого гипоальдостеронизма после односторонней адреналэктомии по поводу альдостеромы / Л. В. Егшатян // Эндокринная хирургия. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 192-199.

4. Головизнин, М. В. Иммунологические исследования в ревматологической клинике. Путь длиной в семь десятилетий / М. В. Головизнин, В. Т. Тимофеев, Н. С. Лахонина, Ю. Р. Булдакова // Русский Медицинский Журнал. – 2018. – Т.12, № 12-2. – С. 92-98.

5. Головизнин, М. В. Тимус в клинике аутоиммунных заболеваний. Актуальность и перспективы прижизненного мониторинга / М. В. Головизнин, Н. С. Лахонина, В. Т. Тимофеев, Ю. А. Булдакова // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 22, №2-1. – С. 208-211.

Диссертационный совет отмечает, что на основании исследований, выполненных соискателем:

разработана научная концепция дисрегуляции иммунной системы при аутоиммунной надпочечниковой недостаточности;

предложены модифицированная классификация и алгоритм диагностики и лечения ранних стадий аутоиммунной надпочечниковой недостаточности;

доказана перспективность использования мультиплексного анализа на основе гидрогелевого биочипа для выявления маркеров аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа и органо-специфических антител в крови.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана тенденция к снижению содержания регуляторных В-лимфоцитов при аутоиммунной надпочечниковой недостаточности, применительно к тематике диссертации результативно использован метод определения субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии,

изучены полиморфные маркеры генов *TLR9, IL28B, TLR2*, показано более частое носительство генотипа CT полиморфного маркера rs12979860 гена *IL28B* у пациентов с аутоиммунной надпочечниковой недостаточностью,

изложены факты, подтверждающие носительство антител к 21-гидроксилазе исключительно в группе риска у пациентов с эндокринными аутоиммунными заболеваниями,

изучены чувствительность и специфичность методов определения кортизола утренней слюны методом иммуноферментного анализа и антител к 21-гидроксилазе крови в диагностике аутоиммунной надпочечниковой недостаточности.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что на основании положений диссертации:

разработаны и внедрены практические рекомендации по диагностике и лечению ранних стадий аутоиммунной надпочечниковой недостаточности;

определен диагностический порог уровня кортизола утренней слюны, позволяющий исключить наличие надпочечниковой недостаточности;

создан гидрогелевый биочип для диагностики аутоиммунной надпочечниковой недостаточности и сопутствующих заболеваний методом мультиплексного анализа.

Диссертационная работа Нуралиевой Н.Ф. значительно расширяет современные представления о патогенезе аутоиммунной надпочечниковой недостаточности, а также проблеме своевременной диагностики данного и сопутствующих заболеваний в составе аутоиммунных полигландулярных синдромов и может служить основой для дальнейших фундаментальных и прикладных работ по указанной тематике как на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, так и других научно-исследовательских организаций.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном, достаточным объемом репрезентативной выборки, использованием передовых методов лабораторной диагностики, а также применением современных методов статистической обработки данных.

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии в планировании дизайна исследования, а также его выполнении на всех этапах, включая: анализ литературных данных; формирование выборок пациентов для каждой части исследования; ведение пациентов, определение содержания регуляторных В-лимфоцитов и проведение мультиплексного анализа; обработку полученных данных, анализ и интерпретацию результатов исследования. Соискателем осуществлялись подготовка и изложение

результатов в виде публикаций, научных устных и постерных докладов, текста диссертации и автореферата, выводов и практических рекомендаций. Подготовка основных публикаций по проведенному диссертационному исследованию, в том числе написанных в соавторстве, представляет результат преимущественно личного вклада диссертанта.

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» соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями и дополнениями от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 18.03.2023 г. № 415. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной уточнению иммунопатогенеза аутоиммунной надпочечниковой недостаточности, а также разработке новых подходов к диагностике заболевания, в том числе на доклинических стадиях, что имеет важное значение для развития эндокринологии. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 28 сентября 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития эндокринологии, присудить Нуралиевой Нуране Фейзуллаевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 21 доктор наук по специальности

рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 31 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 21, недействительных бюллетеней – нет, против – нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета,
академик РАН [redacted] Петеркова Валентина Александровна

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук [redacted] Мазурина Наталия Валентиновна

«29» сентября 2023 г.