УТВЕРЖДАЮ
Первый проректор
учреждения образования
«Гродненский государственный
медицинский университет»,
доцент
_____ А.В.Болтач
«01» октября 2026 г.

ОТЗЫВ ОППОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
учреждения образования
«Гродненский государственный медицинский университет»
о научно-практической значимости диссертации
Волковой Наталии Васильевны
«Клинико-иммунологические и генетические маркеры риска аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.02 – эндокринология,
отрасли – «Медицинские науки»

В соответствии с п. 42 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560, п.п. 38, 44, 45 Положения о совете по защите диссертаций, утвержденного Постановлением ВАК Республики Беларусь от 22.02.2005 № 19, направлением Совета по защите диссертаций Д 03.18.10 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» и приказом ректора учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» № 464 от 19.10.2026 проведено научное собрание сотрудников: 1-й кафедры детских болезней, 2-й кафедры детских болезней, кафедры поликлинической педиатрии, клинической лабораторной диагностики и иммунологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» по обсуждению диссертационной работы Волковой Наталии Васильевны «Клинико-иммунологические и генетические маркеры риска аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

Председатель научного собрания: заведующий кафедрой поликлинической педиатрии, кандидат медицинских наук, доцент Томчик Наталья Валентиновна.

Эксперт по диссертационной работе: заведующий 2-й кафедрой детских болезней, доктор медицинских наук, профессор Парамонова Нэлла Сергеевна.

Секретарь научного собрания: старший преподаватель 2-й кафедры детских болезней Руссу Мария Валерьевна.

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки со ссылкой на область исследования паспорта соответствующей специальности, утвержденного ВАК

Диссертация Волковой Наталии Васильевны «Клинико-иммунологические и генетические маркеры риска аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа» по содержанию, методам исследования и полученным результатам полностью соответствует паспорту специальности 14.01.02 – эндокринология.

В рамках медицинских наук (раздел I паспорта специальности) диссертационное исследование посвящено решению актуальных задач, обозначенных в пунктах III.2, III.3, III.11 раздела III «Области исследований». Работа направлена на изучение клинико-иммунологических и генетических маркеров риска аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа, что соответствует области аутоиммунных полигландулярных синдромов (п. III.11).

В ходе исследования автором проведен анализ полиморфных вариантов генов иммунного ответа, диабет-ассоциированных антител, гормонально-метаболических показателей, что относится к области молекулярно-генетических, иммунологических и биохимических изменений при развитии эндокринных нарушений и заболеваний эндокринной системы (п. III.2).

Разработка алгоритма стратификации групп высокого риска и инструкции по применению соответствует области методологических, организационных и управленческих решений для выявления манифестных и субклинических форм эндокринных заболеваний (п. III.3).

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

Диссертационное исследование является законченным научным трудом. Автором самостоятельно выполнен патентно-информационный поиск, сбор первичного материала, формирование групп пациентов, оформление первичной медицинской документации, статистический анализ полученных результатов. Представленная работа имеет высокую степень значимости.

Соискателем выполнен анализ анамнестических данных, включавших возраст манифестации сахарного диабета 1 типа, наличие аутоиммунных тиреоидных заболеваний у родственников первой и второй линий родства. Проведена комплексная оценка показателей углеводного обмена, гормонального и метаболического статусов, обеспеченности витамином D,

липидного профиля, маркеров островкового аутоиммунитета (антитела к глутаматдекарбоксилазе, цинковому транспортёру 8, тирозинфосфатазе, инсулину), а также полиморфных вариантов генов иммунного ответа (HLA II класса – DRB1, DQA1, DQB1; не-HLA-генов – CTLA-4, PTPN22, MICA) у детей исследуемых групп. Выполнен сравнительный анализ параметров биохимического и гормонального статусов, антропометрических показателей у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия сопутствующих аутоиммунных тиреопатий.

По результатам исследования разработан двухэтапный алгоритм стратификации групп высокого риска формирования аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа, включающий скрининговый и уточняющий этапы. Результаты диссертационного исследования использованы соискателем при разработке в соавторстве инструкции по применению «Метод определения вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и целиакии у детей с сахарным диабетом 1 типа».

Полученные результаты имеют большое практическое и экономическое значение, так как позволяют улучшить качество диагностики аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1 типа. Предложенный двухэтапный алгоритм оценки вероятности развития аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа на основании комплексной оценки клинико-анамнестических факторов, диабет-ассоциированных антител с учётом стажа и генетических маркеров имеет чувствительность 91,7% и специфичность 57,1%, позволяет персонализировать объём и кратность скрининга тиреоидной патологии. Внедрение метода даёт экономию 426,45 руб. для девочек и 366,43 руб. для мальчиков на одного пациента за 10 лет (в ценах 2026 г.).

Результаты проведенных исследований, вошедшие в диссертационную работу, внедрены в практическую деятельность УЗ «Могилевская областная детская больница», ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска, всего 3 акта внедрения, а также 1 акт внедрения в образовательный процесс УО «Белорусский государственный медицинский университет».

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий: 4 статьи в рецензируемых научных журналах, 1 статья в сборнике научных трудов, рекомендованном ВАК Республики Беларусь, 8 публикаций в сборниках материалов конференций и тезисов докладов. Материалы и выводы опубликованных работ соответствуют теме диссертации. Утверждена 1 инструкция по применению.

Результаты исследования доложены и обсуждены на международных и республиканских научных форумах: 23-й Европейский конгресс эндокринологии (2021, онлайн), 59-й и 60-й съезды Европейского общества

педиатрической эндокринологии (2021, онлайн; 2022, Рим), V Национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2021), IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов (Москва, 2021), научные сессии Белорусского государственного медицинского университета «Инновации в медицине и фармации» (Минск, 2018–2026).

Конкретные научные результаты с указанием их новизны и практической значимости, за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень

Научные результаты, полученные Волковой Н.В., за которые ей может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология:

1. Установлено, что риск развития аутоиммунных тиреопатий у детей с сахарным диабетом 1 типа связан с полиморфизмом rs231775 гена CTLA-4 (AG/GG vs AA: ОШ=3,93 (1,41–10,92), p=0,007). Впервые для детской популяции Республики Беларусь охарактеризованы специфичные для пола комбинации генотипов, ассоциированные с риском развития аутоиммунных тиреопатий: у девочек предрасполагающими являлись AG/GG по rs231775 (CTLA-4) и CT/TT по rs2476601 (PTPN22) (ОШ=3,97 (1,39–11,37), p=0,012), у мальчиков – AG/GG по rs231775 (CTLA-4) и HLA-DRB1*04:X/04:X (где DRB1*04:X – аллели DRB1*04:01, 04:02, 04:04, 04:05, 04:10) (ОШ=5,35 (1,37–20,72), p=0,018). Практическая значимость состоит в том, что выявление различных рисковых комбинаций генотипов у девочек и мальчиков обосновывает необходимость дифференцированного подхода к оценке генетического риска с учётом пола пациента.

2. Показано, что нарушение тиреоидного статуса у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа на момент манифестации сахарного диабета 1 типа сопряжено с повышенным риском развития диабетического кетоацидоза (ОШ=3,48 (1,07–11,29), p=0,040), наиболее выраженным у детей старше 5 лет (ОШ=5,47 (1,42–21,12), p=0,014). При изолированном сахарном диабете 1 типа диабетический кетоацидоз преимущественно развивается у детей младше 5 лет, тогда как при наличии аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа с тиреоидной дисфункцией повышенный риск сохраняется и в старшей возрастной группе. Это определяет необходимость настороженности в отношении кетоацидоза у таких пациентов независимо от возраста.

3. Выявлено, что наличие исходной дисфункции щитовидной железы у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа ассоциировано с более быстрой потерей остаточной секреции инсулина в течение первого года заболевания, о чем свидетельствуют более высокие показатели суточной дозы инсулина (0,82 (0,66; 0,94) ед/кг против 0,64 (0,53; 0,75) ед/кг, p=0,001) и гликированного гемоглобина, скорректированного по суточной дозе инсулина (10,19 (9,90; 11,47) против 9,74 (8,71; 10,65), p=0,038). Полученные результаты расширяют представления о факторах,

ассоциированных с более быстрой потерей остаточной секреции инсулина у детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа.

4. Обоснована прогностическая значимость диабет-ассоциированных антител как маркеров аутоиммунных тиреопатий у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от длительности заболевания. Установлено, что при стаже сахарного диабета 1 типа менее 3 лет с риском аутоиммунных тиреопатий ассоциирован уровень антител к цинковому транспортёру 8 >460,0 МЕ/мл (чувствительность 65,2%, специфичность 71,4%, AUC=0,706, ОШ=4,69 (1,58–13,91)), при стаже более 3 лет – уровень антител к глутаматдекарбоксилазе >43,0 МЕ/мл (чувствительность 54,5%, специфичность 84,3%, AUC=0,706, ОШ=6,45 (2,09–19,94)). Полученные результаты могут быть использованы для выделения пациентов с повышенной вероятностью развития аутоиммунных тиреопатий с учётом продолжительности заболевания.

5. Определены анамнестические факторы, ассоциированные с повышенным риском развития аутоиммунных тиреопатий у детей с сахарным диабетом 1 типа: манифестация заболевания в возрасте младше 3 лет или старше 12 лет у девочек и 13 лет у мальчиков (ОШ=2,84 (1,30–6,20), p=0,007) и отягощённый семейный анамнез по аутоиммунной патологии щитовидной железы (при наличии одного родственника ОШ=2,78 (1,28–6,03), p=0,009; при наличии двух и более родственников ОШ=4,94 (1,22–20,09), p=0,033). Полученные данные рекомендуется учитывать в практической деятельности врачей как предикторы высокого риска формирования аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа.

6. Разработан двухэтапный алгоритм оценки вероятности развития аутоиммунных тиреоидных заболеваний у детей с сахарным диабетом 1 типа, включающий скрининговый и уточняющий этапы, основанный на комплексной оценке клинико-анамнестических факторов, уровней диабет-ассоциированных антител с учётом стажа заболевания и генетических маркеров. Скрининговый этап алгоритма утверждён Министерством здравоохранения Республики Беларусь в виде инструкции по применению «Метод определения вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и целиакии у детей с сахарным диабетом 1 типа» (регистрационный № 002-0121 от 31.03.2021) и внедрён в практику учреждений здравоохранения. Уточняющий этап предложен для использования в случаях, когда по результатам скрининга не выявлена высокая вероятность заболевания. Алгоритм позволяет стратифицировать группы высокого риска формирования аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа с чувствительностью 91,7% и специфичностью 57,1%. Применение алгоритма обеспечивает персонализацию объёма и кратности скрининга тиреоидной патологии, что имеет практическое и экономическое значение.

Соответствие научной квалификации соискателя искомой ученой степени, на которую он претендует

Волковой Н.В. выбрана актуальная тема исследования, проведен патентно-информационный поиск, разработан дизайн исследования. Автором проведен глубокий анализ большого объема первичного материала, использованы современные статистические методы при обработке материала. О высоком уровне научной квалификации свидетельствует успешное внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение в виде утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению. Результаты диссертации изложены в 18 научных работах, доложены и обсуждены на международных и республиканских научных форумах, что свидетельствует о хорошей апробированности материалов. Таким образом, научная квалификация Волковой Н.В. соответствует требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

Замечания по диссертации

При общей высокой оценке диссертационной работы следует отметить некоторые замечания и пожелания:

1. В тексте диссертации встречаются единичные опечатки и отдельные стилистические погрешности, не влияющие на смысловое содержание работы.

2. В таблицах 3.5, 3.6, 3.7, 3.9 и в соответствующих фрагментах текста диссертации прослеживается неоднородность в представлении однотипных данных (комбинаций генотипов и аллелей).

Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают научной и практической ценности диссертационного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Волковой Наталии Васильевны «Клинико-иммунологические и генетические маркеры риска аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология, является завершенным, самостоятельно выполненным научным исследованием.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и практических рекомендаций диссертационная работа полностью соответствует требованиям пунктов 20 и 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, предъявляемым к кандидатским диссертациям, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь № 560 от 17.11.2004 (в ред. Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180).

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология, отрасли – медицинские науки может быть

присуждена Волковой Наталии Васильевне за следующие научные результаты:

– раскрытие клинических закономерностей, отражающих негативное влияние тиреоидной дисфункции на течение сахарного диабета 1 типа у детей: показано, что при наличии аутоиммунной тиреоидной патологии с нарушением функции щитовидной железы чаще развивается манифестный диабетический кетоацидоз при дебюте заболевания, отмечено более быстрое снижение остаточной секреции инсулина в течение первого года после манифестации;

– установление специфичных для пола особенностей генетической предрасположенности к аутоиммунному полигландулярному синдрому 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа, а именно - у девочек повышенный риск связан с носительством минорных аллелей по полиморфизмам rs231775 гена CTLA-4 и rs2476601 гена PTPN22, тогда как у мальчиков – с сочетанием генотипов AG/GG по rs231775 гена CTLA-4 и гомозиготного носительства подтипов аллелей HLA-DRB1*04 (04:01, 04:02, 04:04, 04:05, 04:10), что определяет необходимость дифференцированного подхода к оценке риска с учётом пола пациента;

– характеристику генетической предрасположенности к аутоиммунному полигландулярному синдрому 3а типа в детской популяции Республики Беларусь, что расширяет представления о популяционных особенностях формирования сочетанной аутоиммунной патологии;

– доказательство прогностической ценности диабет-ассоциированных антител как маркеров сопутствующей тиреоидной аутоиммунной патологии у детей с сахарным диабетом 1 типа и определение их дискриминационных уровней, зависящих от длительности заболевания (для антител к цинковому транспортёру 8 при стаже диабета менее трёх лет и для антител к глутаматдекарбоксилазе при стаже более трёх лет), что позволяет выделять пациентов с повышенной вероятностью формирования аутоиммунных тиреопатий на разных этапах заболевания;

– обоснование двухэтапной системы оценки вероятности аутоиммунных тиреоидных заболеваний у детей с сахарным диабетом 1 типа, включающей скрининговый и уточняющий этапы, основанной на анализе анамнеза, диабет-ассоциированных антител с учётом стажа и генетических маркеров, что даёт возможность персонализировать объём и периодичность мониторинга тиреоидного статуса.

Проведено открытое голосование по утверждению отзыва.

В голосовании приняли участие члены научного собрания, имеющие ученую степень, 19 человек, из них: докторов медицинских наук – 2, кандидатов медицинских наук – 17.

Результаты голосования: «за» – 19, «против» – нет, «воздержались» – нет (протокол от 21.10.2026 № 8).

Диссертационная работа Волковой Наталии Васильевны «Клинико-иммунологические и генетические маркеры риска аутоиммунного

полигландулярного синдрома 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа» рекомендуется к публичной защите в совете Д 03.18.10 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Выражаем согласие на размещение отзыва оппонирующей организации на официальном сайте учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» и глобальной компьютерной сети Интернет.

Председатель научного собрания:
заведующий кафедрой
поликлинической педиатрии,
кандидат медицинских наук, доцент Н.В.Томчик

Эксперт оппонирующей организации:
заведующий 2-й кафедрой детских болезней,
доктор медицинских наук,
профессор Н.С.Парамонова

Секретарь научного собрания:
старший преподаватель
2-й кафедры детских болезней М.В.Руссу

Подпись Н.В.Томчик, Н.С.Парамоновой, М.В.Руссу заверяю
Старший инспектор по кадрам отдела кадров
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет» С.В.Захарчук
«21» 10 2025 г.

Аддзел кадраў