

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Нуралиевой Нураны Фейзуллаевны на тему «Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность: механизмы нарушений иммунной толерантности, прогнозирование рисков на основе мультиплексного профилирования антител и молекулярно-генетических предикторов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки).

Диссертационная работа Нуралиевой Н.Ф. посвящена изучению механизмов иммунной аутоагрессии при первичной надпочечниковой недостаточности, а также оптимизации алгоритма диагностики заболевания. Сформулированные автором цель и задачи исследования актуальны, так как гипокортицизм является тяжелой, потенциально летальной патологией.

В работе проведены исследования, направленные на уточнение модели нарушения иммунной толерантности при аутоиммунной надпочечниковой недостаточности. В частности, проанализирована частота носительства генотипов и аллелей полиморфизмов генов toll-подобных рецепторов (*TLR2*, *TLR9*) и интерферона- λ (*IL28B*). Выбор данных генов обусловлен тем, что существуют доказательства участия toll-подобных рецепторов и интерферона- λ в иммунопатогенезе болезни Аддисона. Автором получена статистическая тенденция к более частой встречаемости генотипа СТ полиморфного маркера rs12979860 гена *IL28B*. Важно отметить, что обнаруженная тенденция отмечалась как у пациентов с изолированной аутоиммунной надпочечниковой недостаточностью и в составе аутоиммунного полигландулярного синдрома 2 типа, так и в составе аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа. Данный результат имеет фундаментальное значение, т.к. позволит сформировать новую концепцию о механизмах дисрегуляции иммунной системы при болезни Аддисона.

Кроме того, Нуралиевой Н.Ф. продемонстрировано наличие тенденции к снижению уровня регуляторных В-лимфоцитов у пациентов с аутоиммунной надпочечниковой недостаточностью, обусловленной нарушением периферической иммунной толерантности, по сравнению с условно здоровыми. Так как значимых корреляций процентного содержания данных клеток с длительностью болезни Аддисона и уровнем антител к 21-гидроксилазе не обнаружено, исследование уровня регуляторных В-лимфоцитов в перспективе может применяться для подтверждения аутоиммунного генеза заболевания.

Одной из наиболее важных задач диссертации является разработка алгоритма диагностики ранних стадий первичной надпочечниковой недостаточности на основании исследования антител к 21-гидроксилазе. Решение данной задачи реализовано посредством обследования большой когорты пациентов, среди которых преобладали больные аутоиммунными эндокринными патологиями. Автор детально описывает клиническую картину, иммунологические и гормональные показатели пациентов, у которых в ходе выполнения работы диагностирована болезнь Аддисона на ранних стадиях. На основании полученных данных диссертантом обосновано предлагается проведение активного скрининга аутоиммунной надпочечниковой недостаточности в группе риска.

В работе Нуралиевой Н.Ф. находит решение и проблема диагностики компонентов аутоиммунного полигландулярного синдрома, с которыми нередко сочетается болезнь Аддисона. С этой целью автором предлагается метод мультиплексного иммуноанализа, при помощи которого возможно выявить с высокой чувствительностью и специфичностью антитела-маркеры не только аутоиммунной надпочечниковой недостаточности, но и аутоиммунного тиреоидита, сахарного диабета 1 типа, аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа. С учётом полученных результатов, Нуралиева Н.Ф. рекомендует применять мультиплексный иммуноанализ для верификации диагноза аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа, а

также для скрининга органо-специфических антител в крови у пациентов с эндокринными аутоиммунными заболеваниями.

Большой интерес представляют полученные данные о диагностическом пороге кортизола утренней слюны при исключении надпочечниковой недостаточности. Данный метод является безопасной, неинвазивной, недорогостоящей и (с учетом выявленной высокой специфичности) надежной альтернативой пробе с инсулиновой гипогликемией. Автором предлагается уровень кортизола утренней слюны $\geq 8,4$ нмоль/л в качестве отрезной точки, позволяющей исключить гипокортицизм.

В автореферате подробно описаны этапы выполненной работы, что дает четкое представление о проведенном исследовании. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации, содержит информативные таблицы, улучшающие восприятие материала. Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

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

Таким образом, на основании изучения автореферата диссертационной работы Нуралиевой Нураны Фейзуллаевны «Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность: механизмы нарушений иммунной толерантности, прогнозирование рисков на основе мультиплексного профилирования антител и молекулярно-генетических предикторов», диссертация является оригинальной и полноценной научно-квалификационной работой, результаты которой имеют важное теоретическое и практическое значение для клинической эндокринологии, и соответствует требованиям пунктов 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.

Начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей),
нештатный главный эндокринолог Федерального государственного
бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны
Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

Салухов Владимир Владимирович

«18» мая 2023

Подпись доктора медицинских наук доцента Салухова В.В. заверяю.

ВрИО начальника отдела (организации научной работы и подготовки
научно-педагогических кадров) ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская
академия им. С.М. Кирова " МО РФ

Ю.В. Сазонов

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное
учреждение высшего образования "Военно-медицинская академия имени
С.М. Кирова " Министерства обороны Российской Федерации
Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
Тел. (812) 292-32-73
Email: vmeda-nio@mail.ru