

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).

Болезнь Аддисона (первичная надпочечниковая недостаточность) возникает вследствие двустороннего поражения коры надпочечников с развитием дефицита критически важных для жизнедеятельности гормонов: глюкокортикоидов и минералокортикоидов. В подавляющем большинстве случаев причиной болезни Аддисона является аутоиммунный адреналит. Заболевание нередко диагностируется при развитии острого гипокортицизма, который характеризуется несоответствием между повышенной потребностью в кортикостероидах и их уровнем. Таким образом, не вызывает сомнений актуальность разработки методов своевременного выявления заболевания. Однако, решение данной задачи невозможно представить без уточнения основных механизмов иммунопатогенеза, приводящих к аутоиммунной деструкции коры надпочечников.

Диссертационную работу Нуралиевой Нураны Фейзуллаевны отличает комплексный и всесторонний подход к решению проблемы своевременной диагностики первичной надпочечниковой недостаточности. Так, автор уточняет основные механизмы развития иммунной аутоагрессии при данном заболевании, в частности, на молекулярно-генетическом уровне. Проведен анализ полиморфизмов генов toll-подобных рецепторов (*TLR2* и *TLR9*) и цитокинов (интерферон- λ : *IL28B*), которые играют важную роль в функционировании иммунной системы. Автор сообщает о нескольких вариантах перечисленных генов, которые могут предрасполагать к развитию

заболевания или, напротив, оказывать протективное действие. Однако, как в группе пациентов с аутоиммунной надпочечниковой недостаточностью, обусловленной нарушением периферической иммунной толерантности, так и в группе пациентов с аутоиммунной надпочечниковой недостаточностью, обусловленной нарушением центральной иммунной толерантности, определялась более высокая на уровне статистической тенденции частота генотипа СТ полиморфизма гена *IL28B* по сравнению с группой условно здоровых. Таким образом, именно данный генетический маркер может рассматриваться в качестве предиктора развития заболевания при изолированной форме и в составе аутоиммунного полигландулярного синдрома 2 типа, а также фактора, определяющего вариабельность клинических проявлений при аутоиммунном полигландулярном синдроме 1 типа.

В представленном автореферате также выдвигается гипотеза о нарушении в системе регуляторных В-лимфоцитов при развитии болезни Аддисона аутоиммунного генеза. При этом автор обнаружил, что уровень данных клеток среди всех мононуклеаров периферической крови пациентов с изолированным заболеванием и в составе аутоиммунного полигландулярного синдрома 2 типа снижен на уровне статистической тенденции. Диссертант обоснованно делает вывод о том, что выявленные изменения могут являться предикторами развития или маркером аутоиммунного процесса при надпочечниковой недостаточности, обусловленной нарушением периферической иммунной толерантности.

Работа Нуралиевой Н.Ф. не ограничивается изучением фундаментальных вопросов патогенеза гипокортицизма, но имеет и важное практическое значение. В частности, автор приводит результаты исследования, в ходе которого проводилась диагностика болезни Аддисона на доклинических стадиях. Данная часть диссертации основана на обследовании большого числа участников без диагностированной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза ($n = 716$). При этом

носительство антител к 21-гидроксилазе без или с незначительно выраженными клиническими проявлениями гипокортицизма определено у 15 пациентов. В практических рекомендациях данная часть исследования логично нашла отражение в виде модифицированной классификации болезни Аддисона аутоиммунного генеза и алгоритма диагностики и лечения ранних стадий этой патологии.

Также, впервые в России определен диагностический порог кортизола утренней слюны, позволяющий исключить наличие надпочечниковой недостаточности. В практических рекомендациях автор рассматривает данный метод как дополнительный в сложных диагностических ситуациях.

Особое внимание привлекает последний раздел работы, в котором представлены результаты оценки диагностической точности метода мультиплексного анализа. Данная технология позволяет идентифицировать наличие в сыворотке пациента аутоантител к 21-гидроксилазе, тиреоидной пероксидазе, тиреоглобулину, глутаматдекарбоксилазе и островковым клеткам поджелудочной железы, тирозинфосфатазе, интерферону- α , интерферону- ω , интерлейкину-22 – и, следовательно, диагностировать соответствующие заболевания и аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа. Согласно полученным результатам, метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью и, безусловно, перспективен для внедрения в клиническую практику.

Автореферат Нуралиевой Н.Ф. включает актуальность исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, подробное описание материалов и методов, а также результатов каждого раздела работы, выводы и практические рекомендации. По теме диссертационной работы автором опубликована 31 печатная работа, в том числе 14 – в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Принципиальных замечаний к работе нет.

Таким образом, по результатам анализа 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 законченной научно-квалификационной работой 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.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный эндокринолог Тюменской области



Суплотова Людмила Александровна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Суплотовой Л.А. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук



Платицына Светлана Владимировна

«12» мая 2023 г.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России)

Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д.54.

Телефон: 8(3452) 20-21-97

e-mail: tgmu@tyumsmu.ru

Web-сайт: <https://tyumsmu.ru/>