

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования

«Ставропольский государственный
медицинский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации



В.Н. Мажаров

2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Ставропольский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

на основании решения совместного заседания
кафедр иммунологии с курсом ДПО, офтальмологии с курсом ДПО,
неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, гигиены им. Г.А.
Гудзовского, патологической физиологии, клинической фармакологии с курсом
ДПО Ставропольского государственного медицинского университета
(полное наименование структурного подразделения)

Диссертация «Генный полиморфизм про- и противовоспалительных
цитокинов при первичной открытоугольной глаукоме» на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре иммунологии с
курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет».

Какулия Дарья Михайловна, 1991 года рождения, гражданство Россия,
окончила Ставропольский государственный медицинский университет в 2015
году по специальности «Лечебное дело».

В 2018 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на заочную форму
обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего
образования программе подготовки научно-педагогических кадров в
аспирантуре по специальности 3.2.7. Иммунология. Отчислена из аспирантуры
в 2022 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1467 от 06.06. 2022 г. выдана в
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет».

С 2017 года работает в должности врача-офтальмолога офтальмологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» по настоящее время.

Научный руководитель:

Барычева Людмила Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет».

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Генный полиморфизм про- и противовоспалительных цитокинов при первичной открытоугольной глаукоме», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология, принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертация Какулия Дарьи Михайловны «Генный полиморфизм про- и противовоспалительных цитокинов при первичной открытоугольной глаукоме» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология является завершенным квалификационным научным исследованием, выполненным лично автором, содержащим новое решение актуальной задачи по изучению иммунных предикторов развития первичной открытоугольной глаукомы, что имеет существенное значение для офтальмологии, иммунологии и практического здравоохранения.

Актуальность темы диссертационного исследования

Первичную открытоугольную глаукому относят к хроническим нейродегенеративным заболеваниям с прогрессирующей гибелью ганглиозных клеток сетчатки и аксонов зрительного нерва, что сопровождается утратой зрительной чувствительности. Развитие воспалительного ответа, инициированного повышением внутриглазного давления, характеризуется заметной активацией резидентных иммунных клеток, микроглии и периферических лейкоцитов, а также увеличением синтеза провоспалительных цитокинов, способствующих развитию деструктивных процессов в ганглиозных клетках сетчатки. Экспериментально установлена и подтверждена в клинике роль ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-2 в качестве основных эффекторов нейротоксичности. Вместе с тем, представленные в литературе данные, касающиеся цитокинового профиля слезы, нередко противоречивы, отсутствует сопоставление уровней интерлейкинов и инструментальных показателей

В последние годы инициированы исследования, посвященные взаимосвязи развития глаукомы и полиморфизма генов цитокинов. Показано, что генетически детерминированные различия продукции интерлейкинов могут влиять на предрасположенность к развитию нейровоспаления и способствовать прогрессированию ПОУГ.

В рамках генной диагностики и прогнозирования первичной открытоугольной глаукомы значительный интерес представляет функциональный полиморфизм генов провоспалительных интерлейкинов. Поиск полиморфных маркеров генов интерлейкинов позволит расширить представление о течении патологического процесса при первичной открытоугольной глаукоме и возможностях патогенетического лечения заболевания.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор лично участвовал в выборе направления исследования, анализе клинических данных пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, госпитализированных в ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», г. Ставрополь.

Диссертантом выполнялся отбор пациентов для исследования, подготовка биообразцов крови. Для оценки прогностической ценности биомаркеров анализировались медицинские карты стационарного больного, амбулаторные карты, карты медицинского осмотра.

Автором самостоятельно написан обзор литературы по изучаемой проблеме, осуществлена интерпретация, анализ и статистическая обработка полученных результатов исследования. Статьи по теме диссертационного исследования написаны в соавторстве с определяющей ролью диссертанта.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с соблюдением правил «Качественное клиническое исследование». Использованные автором диагностические методики информативны и адекватны цели и задачам диссертации. Данные иммунологических исследований получены на достаточном материале (56 пациентов русской национальности с первичной открытоугольной глаукомой и 30 здоровых пациентов), обработаны с применением адекватных статистических методов и использованием пакета прикладных компьютерных программ «Attestat 10.5.1.», «Statistica SPSS», применением однофакторного дисперсионного анализа, критериев Крускала-Уоллиса, Ньюмена-Кейлса, Данна, χ^2 Пирсона, отношения шансов, ROC-анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Представленные в диссертационном исследовании данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований, опубликованных в отечественной и зарубежной научной литературе.

Выводы и практические рекомендации хорошо аргументированы, сформулированы корректно и логически вытекают из результатов диссертационного исследования.

Вышеуказанное свидетельствует о том, что объем исследований, наблюдений, теоретических расчетов достаточен для обоснования степени достоверности положений, выводов, практических рекомендаций.

Научная новизна результатов проведенных исследований

Автором впервые на кагорте пациентов Ставропольского края показано увеличение уровней ФНО- α , ИЛ-1 β в слезной жидкости при развитой, далекозашедшей и терминальной ПОУГ, коррелирующее с уменьшением толщины слоя нервных волокон сетчатки.

Впервые определено патогенетическое значение генного полиморфизма ФНО- α *G308A*, ИЛ-1 β *T31C*, ИЛ-10 *C592A* для развития первичной открытоугольной глаукомы.

Впервые установлено, что факторами риска развития первичной открытоугольной глаукомы являются мутантные аллели ФНО- α *308A*, ИЛ-10 *592A*, распространенный аллель – ИЛ-1 β *-31T*, а также генотипы *308 G/A*, *308 A/A*, *-31T/T*.

Впервые у пациентов русской национальности Юга России выявлено, что носительство аллелей ФНО- α *308G*, ИЛ-10 *592C* ИЛ-1 β *-31C* и генотипов ФНО- α *308 G/G*, ИЛ-10 *592 C/C* обладает протективным потенциалом и уменьшает риск развития первичной открытоугольной глаукомы.

Впервые обнаружено, что высокая продукция ФНО- α в слезной жидкости у больных с первичной открытоугольной глаукомой выявляется у резидентов аллеля ФНО- α *308A*, ИЛ-10 – ИЛ-10 *592A*, ИЛ-1 β – генотипа ИЛ-1 β *(-31) T/T*.

Впервые установлены взаимосвязи между полиморфизмом генов интерлейкинов и морфометрическими показателями диска зрительного нерва у больных с первичной открытоугольной глаукомой. Показано, что наименьшая толщина слоя нервных волокон сетчатки определяется у обладателей аллелей ФНО- α *308A*, ИЛ-10 *592A* и генотипа ИЛ-1 β *-31T/T*, минимальные объем и площадь нейроретинального пояса – резидентов аллеля ФНО- α *308A*.

Впервые предложена прогностическая модель, позволяющую диагностировать первичную открытоугольную глаукому с учетом молекулярно-генетических факторов риска.

Практическая значимость проведенных исследований

Изучение полиморфизма генов интерлейкинов ФНО- α *G308A*, ИЛ-1 β *T31C*, ИЛ-10 *C592A* имеет существенное значение для развития современных

знаний о патоморфологических особенностях нейровоспаления при развитии первичной открытоугольной глаукомы.

Полученные в процессе исследования данные о взаимосвязи между уровнем провоспалительных интерлейкинов (ФНО- α , ИЛ-1 β), полиморфизмом генов интерлейкинов и морфометрическими показателями диска зрительного нерва могут использоваться для оценки прогрессирования ПОУГ и в качестве теоретического фундамента для применения генно-инженерной таргетной терапии у пациентов с прогрессирующим течением первичной открытоугольной глаукомы.

Установленные ассоциации между носительством аллелей *ФНО- α 308A*, *ИЛ-10 592A*, *ИЛ-1 β -31T*, а также генотипов *308 G/A*, *308 A/A*, *-31T/T* и риском развития глаукомы свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в других этнических группах и обширных когортах, что позволит формировать группы высокого риска развития глаукомы с применением тактики превентивного профилактического лечения. Предложенная прогностическая модель позволит улучшить выявление первичной открытоугольной глаукомы на ранних этапах диагностического поиска.

Ценность научных работ соискателя ученой степени

заключается в научном обосновании необходимости дальнейших исследований по изучению полиморфизма генов интерлейкинов и дефекта сигнальных путей в развитии первичной открытоугольной глаукомы, что позволит формировать группы высокого риска по развитию потери зрения вследствие первичной открытоугольной глаукомы и совершенствовать современную тактику персонифицированной терапии.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы офтальмологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница». Результаты, полученные в диссертационном исследовании, используются в образовательной программе подготовки кадров циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки на кафедрах иммунологии с курсом ДПО и офтальмологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета.

Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)

Проведение диссертационного исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» (выписка из протокола заседания Этического комитета №81 от 27.03.2019 г.).

Научная специальность, которой соответствует диссертация

- по актуальности избранной темы, научным цели и задачам, направленным на определение предиктивного значения генного полиморфизма рецепторов цитокинов при первичной открытоугольной глаукоме;
- по методам исследования, применяемым в иммунологии;
- по новизне и научно-практической значимости полученных результатов исследования для клинических иммунологов, офтальмологов, диссертационная работа Какулия Д.М. «Генный полиморфизм про- и противовоспалительных цитокинов при первичной открытоугольной глаукоме» соответствует специальности 3.2.7. Иммунология.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 3 – иные публикации по результатам исследования, 3 – публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 – в сборниках материалов зарубежных конференций).

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России, индексируемых в международной базе Scopus:

1) Expression profile and TNF- α gene polymorphism in primary open-angle glaucoma / D. M. Kakulia, L. Yu. Barycheva, A. B. Khodzhayan, M. M. Minasyan // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2023;18(2):186-188. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18042>.

2) Цитокины слезной жидкости как потенциальные биомаркеры первичной открытоугольной глаукомы / Л.Ю. Барычева, Д.М. Какулия, М.М. Минасян // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2023;18(3):303-305. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18071>.

3) Полиморфизм генов провоспалительных интерлейкинов при первичной открытоугольной глаукоме / Л.Ю. Барычева, Д.М. Какулия, М.М. Минасян, В.В. Кузнецова, Н.А. Козьмова // Медицинская иммунология. 2024;26(2):303-312. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-POP-2878>.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Патогенетическая роль про- и противовоспалительных цитокинов в развитии первичной открытоугольной глаукомы / Л. Ю. Барычева, Г. Я. Хайт, М. Г. Какулия, А. М. Берновская, Д. М. Какулия, Л. С. Хачирова // Российский Аллергологический Журнал. - 2017. - Т.14. - №1. - С. 179-181, <https://doi.org/10.36691/RJA264>

1) Клинико-патогенетическое значение про- и противовоспалительных цитокинов в развитии первичной открытоугольной глаукомы / Л. Ю. Барычева, Г. Я. Хайт, М. Г. Какулия, А. А. Берновская, Д. М. Какулия // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26250> (дата обращения: 30.03.2017).

3) Какулия, Д. М. Роль TNF α в развитии первичной открытоугольной глаукомы / Д. М. Какулия Л. Ю. Барычева, В. В. Кузнецова // Флагман науки: научный журнал. Июнь 2023. – СПб., изд. ГНИИ "Нацразвитие" –2023. – №5 (5). – С. 179-183.

Публикации в сборниках материалов международных и всероссийских конференций по теме диссертационного исследования:

1) Какулия, Д. М. Роль полиморфизма генов TNF α в развитии первичной открытоугольной глаукомы / Д. М. Какулия Л. Ю. Барычева Л.Ю., В. В. Кузнецова// Высшая школа: научные исследования. Материалы Межвузовского международного конгресса (г. Москва, 9 июня 2023 г.). – Москва: Издательство Инфинити, 2023. – С.123-127.

2) Интерлейкины слезной жидкости и морфофункциональные показатели при первичной открытоугольной глаукоме / Д. М. Какулия, М. М. Минасян, В. В. Кузнецова, Н. А. Козьмова // Высшая школа: научные исследования. Материалы Межвузовского международного конгресса (г. Москва, 23 июня 2023 г.).– Москва: Издательство Инфинити, 2023. – С.65-68.

3) Полиморфизм генов IL1 β у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / Какулия Д.М., Барычева Л.Ю., Минасян М.М. и др. // Academic science - problems and achievements XXXII. – Publisher: Pothi.com Ground Floor, 46, 11th Cross Rd, Indira Nagar 1st Stage, Stage 1, Indiranagar, Bengaluru, Karnataka 560038, India, 2023. – С.22-25.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Межвузовский международный конгресс «Высшая школа: научные исследования» (Москва, 9 июня 2023 г)

2) Межвузовский международный конгресс «Высшая школа: научные исследования» (Москва, 23 июня 2023 г)

3) XXXII международная научно-практическая конференция «Академическая наука - проблемы и достижения» (13-14 июня 2023 г. Bengaluru, India)

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом

