

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.34 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.02-18/190-2025

решение диссертационного совета от 21 октября 2025 года № 24

О присуждении Какулия Дарье Михайловне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Генный полиморфизм про- и противовоспалительных цитокинов при первичной открытоугольной глаукоме» в виде рукописи по специальности 3.2.7. Иммунология принята к защите 24 июня 2025 года протокол № 18 диссертационным советом ДСУ 208.001.34 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0194/Р от 21.02.2024 г.).

Какулия Дарья Михайловна, 1991 года рождения, в 2015 году окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь по специальности «Лечебное дело».

В 2022 году окончила заочную аспирантуру при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2017 года работает врачом - офтальмологом офтальмологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» по настоящее время.

Диссертация «Генный полиморфизм про- и противовоспалительных цитокинов при первичной открытоугольной глаукоме» по специальности 3.2.7. «Иммунология» выполнена на кафедре иммунологии с курсом ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет». Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Барычева Людмила Юрьевна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет», кафедра иммунологии с курсом ДПО, заведующая кафедрой.

Официальные оппоненты:

- Маркелова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной и патологической физиологии, заведующий кафедрой;
- Петров Сергей Юрьевич, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел глаукомы, руководитель отдела – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» и, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором Курбатова Екатериной Алексеевной - заведующий лабораторией терапевтических вакцин, указала, что Диссертационная работа Какулия Дарья Михайловны «Генный полиморфизм про- и противовоспалительных цитокинов при первичной открыто-угольной глаукоме», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки), является завершенной квалификационной научно-исследовательской работой, в которой содержится решение научной задачи - прогнозирование первичной открытоугольной глаукомы на основании полиморфных маркеров генов про- противовоспалительных цитокинов и содержания ФНО-а, ИЛ-1(3, ИЛ-10 в слезной жидкости, имеющей существенное значение для иммунологии, офтальмологии, практического здравоохранения и медицины в целом, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Какулия Дарья Михайловна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, общим объемом 1,7 печатных листа, из них 3 опубликованы в журналах,

индексируемых в международной базе Scopus, 3 – иные публикации по теме диссертации, 3 – публикации в сборниках материалов международных и всероссийских конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

- 1. Kakulia D.M.** Expression profile and TNF- α gene polymorphism in primary open-angle glaucoma / D.M. Kakulia, L.Yu. Barycheva, A.B. Khodzhayan, M.M.Minasyan // **Medical News of North Caucasus**. - 2023. - Т. 18, №2. - 186-188. [Scopus], **оригинальная, авторский вклад определяющий.**
- 2. Какулия Д. М.** Цитокины слезной жидкости как потенциальные биомаркеры первичной открытоугольной глаукомы / Д.М. Какулия, Л.Ю. Барычева, М.М.Минасян // **Медицинский вестник Северного Кавказа**. - 2023. - Т. 18, №3. - С. 303-305. [Scopus], **оригинальная, авторский вклад определяющий**
- 3. Какулия Д. М.** Полиморфизм генов провоспалительных интерлейкинов при первичной открытоугольной глаукоме / Д.М. Какулия, Л.Ю. Барычева, М.М.Минасян, В.В. Кузнецова, Н.А. Козьмова // **Медицинская иммунология**. - 2024. - Т. 26, №2. - С. 303-312. [Scopus], **оригинальная, авторский вклад определяющий.**

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, главного врача ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» МЗ Кабардино-Балкарской Республики, Г. Нальчик - Шогеновой Мдины Суфьяновны.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт имени И. И. Мечникова» г. Москва, выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области иммунологии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно в изучении особенностей экспрессии провоспалительных цитокинов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработано решение актуальной для медицины научной задачи по выявлению молекулярно-генетических маркеров высокого риска развития первичной открытоугольной глаукомы.

На когорте пациентов русской национальности Юга России установлено, что полиморфизмы генов *ФНО- α 308 G/A* (rs1800629), *ИЛ-1 β -31T/C* (rs1143627), *ИЛ-10 592 C/A* (rs1800872) взаимосвязаны с развитием первичной открытоугольной глаукомы. Факторами риска ПОУГ являются мутантные аллели *ФНО- α 308A*, *ИЛ-10 592A*, дикий аллель – *ИЛ-1 β -31T*, а также генотипы *308 G/A*, *308 A/A*, *31T/T*.

Доказано, что у респондентов аллеля *ФНО- α 308A* отмечается высокая продукция ФНО- α , низкие показатели толщины слоя нервных волокон, объема и площади нейроретинального пояска.

Подтверждено увеличение ИЛ-1 β в слезной жидкости и наименьшая толщина слоя нервных волокон у пациентов с открытоугольной глаукомой, являющихся носителями аллеля *ИЛ-1 β -31T* и генотипа *-31T/T*.

Установлено увеличение ИЛ-10 и уменьшение толщины нервных волокон сетчатки у резидентов аллеля *ИЛ-10 592A* и обладателей генотипов *A592A* и *C592A*.

Предложена прогностическая модель, позволяющая диагностировать первичную открытоугольную глаукому с учетом молекулярно-генетических

факторов риска. Доказана высокая чувствительность и специфичность прогностической модели.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Изучены полиморфизмы генов интерлейкинов *ФНО-α G308A*, *ИЛ-1β T31C*, *ИЛ-10 C592A* и их роль в развитии первичной открытоугольной глаукомы. Полученные данные имеют существенное значение для развития современных знаний о патоморфологических особенностях нейровоспаления при развитии первичной открытоугольной глаукомы.

Выявленные в процессе исследования взаимосвязи между уровнем провоспалительных интерлейкинов (*ФНО-α*, *ИЛ-1β*), 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.

Подтвержденные ассоциации между носительством аллелей *ФНО-α 308A*, *ИЛ-10 592A*, *ИЛ-1β -31T*, а также генотипов *308 G/A*, *308 A/A*, *-31T/T* и риском развития глаукомы свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований молекулярно-генетических маркеров в других этнических группах и обширных когортах, что позволит формировать группы высокого риска развития глаукомы с применением тактики превентивного профилактического лечения.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Полученные автором результаты позволяют рекомендовать определение *ФНО-α*, *ИЛ-1β*, а также носительство аллелей *ФНО-α 308A*, *ИЛ-10 592A*, *ИЛ-1β -31T* и генотипов *ФНО-α 308 G/A*, *308 A/A*, *ИЛ-1β -31T/T* для ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы.

Предложенная прогностическая модель позволит улучшить верификацию первичной открытоугольной глаукомы на ранних этапах диагностического поиска.

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

Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении при скрининге офтальмопатологии, а также в учебном процессе в высших медицинских учебных заведениях.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Идея базируется на обобщении передового опыта, анализе доступной научной и патентной информации об особенностях нейровоспаления при первичной открытоугольной глаукоме и определяется необходимостью верификации диагноза на ранних этапах развития заболевания.

Теория основана на поиске корреляционных связей между полиморфизмом генов-кандидатов *ФНО- α 308 G/A (rs1800629)*, *ИЛ-1 β -31T/C (rs1143627)*, *ИЛ-10 592 C/A (rs1800872)*, уровнем интерлейкинов *ФНО- α* , *ИЛ-1 β* , *ИЛ-10* в слезной жидкости и показателями оптической когерентной томографии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Проведено сопоставление авторских и литературных (зарубежных и отечественных) данных, полученных ранее по изучаемой проблематике.

Использованы современные методики сбора и анализа материала с применением различных офтальмологических, молекулярно-генетических и иммунологических методов исследования и статистической обработкой данных. Достоверность результатов диссертационной работы не вызывает

сомнений, обусловлена достаточным объемом исследования (56 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и 30 в группе сравнения).

Проведено исследование однонуклеотидных полиморфизмов TNF α 308G>A (rs1800629) и IL1 β -31 T>C (rs1143627), IL-10 592 C>A (rs1800872) методом рестрикции продуктов амплификации. Изучен характер влияния генного полиморфизма *ФНО- α G308A*, *ИЛ-1 β T31C*, *ИЛ-10 C592A* на содержание ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-10 в образцах слезной жидкости пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Осуществлен анализ морфометрических показателей диска зрительного нерва в зависимости от генотипов *ФНО- α 308G>A* и *ИЛ-1 β -31 T>C*, *ИЛ-10 592 C>A*. Установлено, что примененные методики позволяют экстраполировать результаты проведенного исследования на большую часть популяции.

Личный вклад соискателя заключается в следующем:

Диссертант лично участвовал в выборе направления и темы диссертации. Автором разработан дизайн исследования, осуществлены отбор пациентов, их клиническое и инструментальное обследование, транспортировка биологических образцов. Диссертантом самостоятельно проведен анализ уровня интерлейкинов слезной жидкости и файлов генетических исследований с определением степени патогенности установленных мутаций с последующим обсуждением полученных результатов в научных публикациях и докладах. Автором лично написан и оформлен текст диссертации и автореферата.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям пункта 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р (с

изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты членом диссертационного совета, профессором А.Ю. Мироновым были заданы вопросы о наличии патента, об охраноспособности исследования, о математической модели, применяемой в исследовании. Затем член диссертационного совета, профессор С. С. Афанасьев задал вопросы о материалах исследования и взаимосвязи между цитокинами и материалами исследования. Членом диссертационного совета, профессором Ю.В. Несвижским, был задан вопрос о целях и задачах исследования, том, проводилось ли в процессе научной работы исследование клиренса цитокинов. На все вопросы диссертант дал исчерпывающие пояснения, полностью удовлетворившие членов совета.

Ученый секретарь О.В. Калюжин ознакомил членов диссертационного совета с отзывами на диссертацию и автореферат, поступившими в совет.

Далее слово было предоставлено официальным оппонентам, Маркеловой Елене Владимировне и Петрову Сергею Юрьевичу, которые отметили актуальность, большую теоретическую и практическую значимость диссертационной работы.

На заседании 21 октября 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи по прогнозированию первичной открытоугольной глаукомы на основании полиморфных маркеров генов про- противовоспалительных цитокинов и содержания ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-10 в слезной жидкости присвоить Какулия Дарье Михайловне ученою степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 13 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 18 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали, за

