

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 № 74.01-07/175-2024

решение диссертационного совета от 21 января 2025 года №16

о присуждении Кинкулькиной Алие Ряшидовне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Исследование молекулярно-генетических особенностей врожденного иммунного ответа при первичной открытоугольной глаукоме» в виде рукописи по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.1.5. Офтальмология принята к защите 17 декабря 2024 года протокол № 34/1 диссертационным советом ДСУ 208.001.34 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0194/Р от 21.02.2024г.).

Кинкулькина Алиа Ряшидовна 1990 года рождения в 2014 году окончила ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, по специальности «медико-профилактическое дело».

С 2024 года окончила заочную аспирантуру при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2019 года работает старшим ординатором отделения врачебно-летной экспертизы в филиала №1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации по настоящее время.

Диссертация «Исследование молекулярно-генетических особенностей врожденного иммунного ответа при первичной открытоугольной глаукоме» по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.1.5. Офтальмология выполнена на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьёва Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

- член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор РАН Свитич Оксана Анатольевна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии», директор;
- член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор Гаврилова Татьяна Валерьевна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра офтальмологии, заведующая кафедрой.

Официальные оппоненты:

- Карлова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница имени Т.И. Ерошевского», заместитель главного врача по инновационно-технологическому развитию;
- 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, заведующая кафедрой, – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, – в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором Стениной Мариной Александровной, профессором кафедры иммунологии медико-биологического факультета, и Заслуженным врачом России, доктором медицинских наук, доцентом Куроедовым Александром Владимировичем, и.о. заведующего кафедрой офтальмологии имени акад. А.П. Нестерова Института клинической медицины, начальником офтальмологического центра (с дневным стационаром) ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П. В. Мандрыка» Минобороны России, указала, что диссертационная работа Кинкулькиной Алии Ряшидовны на тему «Исследование молекулярно-генетических особенностей врожденного иммунного ответа при первичной открытоугольной глаукоме» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология (медицинские науки) и 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки), выполненная под руководством д.м.н., профессора РАН, чл.-корр. РАН, Свитич О.А. и д.м.н., профессора, чл.-корр. РАН Гавриловой Т.В., является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – изучение ассоциации экспрессионных и полиморфных маркеров в генах факторов, белковые молекулы которых участвуют в активации инфламماسомного комплекса, окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, с риском развития первичной открытоугольной глаукомы, имеющей существенное значение для иммунологии и офтальмологии, что соответствует требованиям п. 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 №

0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кинкулькина Алия Ряшидовна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям - 3.2.7. Иммунология (медицинские науки) и 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки).

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, общим объемом 4,0 печатных листа отражающих содержание диссертации: 3 оригинальные статьи в рецензируемых журналах из Перечень научных рецензируемых изданий Сеченовского Университета / Перечня ВАК при Минобрнауки России, входящих в базу данных Scopus, 2 кратких сообщения, 5 работ в сборниках тезисов Российских и международных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Кинкулькина А.Р.** Роль полиморфизма гена *eNOS* в иммунопатогенезе Первичной открытоугольной глаукомы / О.А. Свитич, **А.Р. Кинкулькина**, А.С. Авагян, Т.В. Гаврилова // **Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.** – 2022. – Т. 99, № 1. – С. 54-62. [Scopus], оригинальная, авторский вклад определяющий.
2. **Кинкулькина А.Р.** Ассоциация полиморфных маркеров в гене *eNOS* с риском развития Первичной открытоугольной глаукомы у жителей пермского края / Т.В. Гаврилова, **А.Р. Кинкулькина**, А.С. Авагян, О.А. Свитич // **Российский иммунологический журнал.** – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 83-92. [Scopus], оригинальная, авторский вклад определяющий.
3. **Кинкулькина А.Р.** Исследование ассоциации аллелей и генотипов полиморфного маркера *T786C* гена *eNOS* при различных стадиях Первичной открытоугольной глаукомы / Т.В. Гаврилова, **А.Р. Кинкулькина**, А.С. Авагян, О.А. Свитич // **Российский офтальмологический журнал.** – 2024. – Т. 17, № 1. – С. 28-31. [Scopus], оригинальная, авторский вклад определяющий.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой офтальмологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Дроздовой Елены Александровны, доктора медицинских наук, доцента кафедры непрерывного медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Малишевской Татьяны Николаевны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

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

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области иммунологии и офтальмологии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно в исследовании молекулярно-генетических особенностей врожденного иммунного ответа при первичной открытоугольной глаукоме.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.2.5. Офтальмология в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены три доктора наук по специальности 3.2.5. Офтальмология: Маркова Елена Юрьевна – доктор медицинских наук,

которая является членом диссертационного совета 21.2.058. при ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ Минобрнауки России 95/нк от 26.01.2018 г.); Петров Сергей Юрьевич – доктор медицинских наук, который является членом диссертационного совета 21.1.024.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ Минобрнауки России 105/нк от 11.04.2012 г.); Полунина Елизавета Геннадьевна – доктор медицинских наук, которая является членом диссертационного совета 68.1.010.01 при ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, (приказ Минобрнауки России № 307-мк от 11.03.2020 г.).

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

определены компоненты инфламмасомного комплекса NLRP3, которые играют важную роль в иммунопатогенезе первичной открытоугольной глаукомы.

Выявлены прогностические полиморфные маркеры T786C (rs2070744), C774T (rs1549758), Glu 298Asp (rs1799983) в гене eNOS и rs5351 в гене EDNRB, ассоциированные с риском развития первичной открытоугольной глаукомы.

Создана панель маркеров в генах эффекторных молекул врожденного иммунитета (NLRP3, CASP1, eNOS, EDNRB), которая позволяет оценить риск развития первичной открытоугольной глаукомы и провести раннюю диагностику данного заболевания.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

проведена оценка факторов врожденного иммунитета, которая позволила сформулировать новую гипотезу о возможных молекулярных механизмах патогенеза первичной открытоугольной глаукомы.

Определена связь иммунопатогенеза первичной открытоугольной глаукомы с воспалительными процессами, в развитии которых участвуют факторы врожденного иммунитета.

Установлено взаимное влияние инфламмасомного комплекса NLRP3, отвечающего за активацию воспалительного ответа в глазу, и факторов, участвующих в процессе окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции при первичной открытоугольной глаукоме.

Выявлены изменения экспрессии мРНК и выработки белков-медиаторов врожденного иммунного ответа на локальном и системном уровне при первичной открытоугольной глаукоме.

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

выявленные в работе молекулярные маркеры могут использоваться в дальнейшем для прогноза течения первичной открытоугольной глаукомы, а также для ранней диагностики этого заболевания.

Результаты исследования могут служить фундаментом для оптимизации фармакотерапии глаукомы, а также для разработки диагностических тест-систем.

Разработана прогностическая панель маркеров в генах, кодирующих важные для врожденного иммунитета ответа молекулы (NLRP3, CASP1, eNOS, EDNRB), ассоциированных с наличием или отсутствием риска развития первичной открытоугольной глаукомы и тяжелого течения этого заболевания.

Полученные результаты внедрены в работу кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. акад. А.А. Воробьева Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Основные выводы и рекомендации могут представлять интерес для специалистов в областях фундаментальной и клинической иммунологии, офтальмологии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

основная идея работы заключается в комплексном изучении влияния изменения активности генов целого ряда ключевых факторов врожденного иммунного ответа на развитие первичной открытоугольной глаукомы.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, обоснованы теоретически и отражают решение поставленных задач и достижение цели исследования.

Проведено сопоставление полученных результатов и литературных (зарубежных и отечественных) данных, представленных ранее по изучаемой теме.

Использованы современные методики сбора и анализа материала с применением различных методов экспериментального исследования (в частности, полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с обратной транскрипцией). Статистическую обработку данных следует признать рациональной. Достоверность результатов, обоснованность выводов обусловлена достаточной выборкой участников исследования ($n=238$) и не вызывает сомнения.

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ, в том числе 3 оригинальных статьи в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus и включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / в Перечень ВАК при Минобрнауки России и 7 иных публикаций.

Личный вклад соискателя заключается в следующем:

автору принадлежит ведущая роль в проведении научных экспериментов, получении первичных данных и их математической обработке, анализе и сопоставлении с результатами других научных коллективов. Личный вклад заключается в разработке плана, методологических основ исследования, в том числе, для проведения статистической обработки результатов, их интерпретации. Автор самостоятельно подбирала условия, материалы и методы для выделения нуклеиновых кислот из биологического материала кроликов с учетом особенностей работы с тканевым комплексом сетчатки

животных, а также для постановки реакции обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. После чего, грамотно сопоставила результаты исследования уровней экспрессии генов *NLRP3*, *CASP1* на экспериментальной модели с данными полиморфизма тех же генов у пациентов с ПОУГ. С учетом комплексной оценки факторов врожденного иммунитета в проводимой работе, изучила ассоциативные связи полиморфизма генов *eNOS*, *EDNRB* у пациентов с ПОУГ. Автору принадлежит личная роль в написании текста диссертации, разработке дизайна и создании наглядного материала в виде рисунков, схем, графиков и таблиц.

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 Сеченовского Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации оппоненты задали уточняющие вопросы по результатам исследования: особенностям иммунного ответа при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ), дизайну исследования, выбору полиморфных маркеров изученных генов при ПОУГ, а также выбору методик исследования и соотнесению их с данными мировой научной литературы, перспективам проведенной работы. Соискатель Кинкулькина Алия Ряшидовна дала развернутые ответы на задаваемые ей вопросы и, опираясь на полученные в исследовании данные, аргументировала свою точку зрения, в том числе о практической значимости полученных результатов.

На заседании 21 января 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи выявления новых молекулярных механизмов врожденного иммунного ответа у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с целью ранней диагностики, прогноза течения и более эффективного и своевременного лечения этого заболевания присвоить Кинкулькиной Алие Ряшидовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, присутствовавших на заседании, из них 8 докторов наук по специальностям рассматриваемой диссертации (5 докторов наук по специальности 3.2.7. Иммунология и 3 доктора наук по специальности 3.1.5. Офтальмология), из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, с дополнительно введенными на разовую защиту 3 членами совета, проголосовали, за присуждение ученой степени – 17, против присуждения ученой степени – нет, недействительный бюллетень – 1.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Караулов Александр Викторович

Калюжин Олег Витальевич

«23» января 2025 года