

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор федерального государственного
бюджетного научного учреждения

«Научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова»,
академик РАН, д.м.н., профессор РАН

Свитич О. А.

«18»

07

2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» на диссертацию Какулия Дарьи Михайловны «Генный полиморфизм про- и противовоспалительных цитокинов при первичной открытоугольной глаукоме», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология в диссертационный совет ДСУ 208.001.34 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Актуальность темы диссертационной работы

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – многофакторное нейро-дегенеративное заболевание, в основе которого лежит утрата ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), нейропатия зрительного нерва, что приводит к нарушению зрительных функций и слепоте. Клинический диагноз ПОУГ, как правило, является отсроченным и устанавливается, когда утрачено до 30-40% нейросенсорных клеток.

В ответ на повышение внутриглазного давления и снижение перфузии ишемизированные глиальные клетки увеличивают продукцию провоспалительных интерлейкинов, что приводит к апоптозу ГКС, дегенерации аксонов,

инициирует процессы ремоделирования. Высокая реактивность клеток микроглии при ПОУГ сопровождается экспрессией интерлейкинов – $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$, $IL-12$, $IL-10$, обладающих прямой и опосредованной нейротоксичностью.

В рамках генной диагностики показано, что детерминированные различия синтеза ряда интерлейкинов могут влиять на предрасположенность к развитию первичной открытоугольной глаукомы. Однако патогенетическая роль полиморфизма генов интерлейкинов для развития заболевания и мониторинга терапии в различных этнических группах до конца не установлена.

В связи с изложенным, актуальность исследования Какулия Дарьи Михайловны не вызывает сомнений.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Какулия Дарьи Михайловны отвечает задачам приоритетного направления научно-технологического развития Российской Федерации, в том числе:

- переход к персонализированной, предиктивной и профилактической медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения;
- рациональное применение лекарственных препаратов, использование генетических данных и технологий.

Диссертационное исследование выполнено в рамках комплексной темы НИР «Актуальные аспекты патогенеза, клиники, диагностики и лечения иммунопатологических заболеваний» в соответствии с направлениями научных исследований, осуществляемых на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет».

Новизна исследования, достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

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 пояска – резидентов аллеля *ФНО- α 308A*.

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

Степень достоверности результатов исследования подтверждена достаточным объемом клинического и лабораторного материала, поэтому не вызывает сомнений. Полученные данные обработаны с использованием современных методов статистики. Выводы грамотно сформулированы и соответствуют поставленным задачам.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Изучение полиморфизма генов интерлейкинов *ФНО-α G308A*, *ИЛ-1β 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-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.

Выявленные в ходе исследования данные открывают дополнительные возможности для использования математической модели с целью диагностики первичной открытоугольной глаукомы на ранних этапах диагностического поиска.

Установленные 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 в других этнических группах и обширных когортах, что позволит формировать группы высокого риска развития глаукомы с применением тактики превентивного профилактического лечения.

Полученные автором результаты позволяют рекомендовать определение *ФНО-α*, *ИЛ-1β*, а также носительство аллелей *ФНО-α 308A*, *ИЛ-10 592A*,

ИЛ-1 β -31T и генотипов *ФНО- α 308 G/A, 308 A/A, ИЛ-1 β -31T/T* для ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы.

Научная и практическая значимость работы определена внедрением результатов диссертационного исследования в практику работы офтальмологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница».

Личный вклад автора

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 проанализированы 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.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования

Полученные в диссертационном исследовании данные, представляют интерес для специалистов различных профилей – иммунологов, офтальмологов, врачей общей практики. Предложенная автором математическая модель, включающая уровни *ФНО- α* , *ИЛ-1 β* и носительство генотипа *ИЛ-1 β -31T/T* может применяться для прогнозирования развития глаукомы, коррекции терапевтической тактики.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику ра-

боты офтальмологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», 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

Результаты диссертационного исследования подтверждают необходимость дальнейшего изучения генов про- и противовоспалительных цитокинов, участвующих в развитии нейровоспаления и прогрессирующей потере зрения на базе научно-исследовательских институтов иммунологического и офтальмологического профиля и медицинских вузов Российской Федерации.

Материалы диссертации целесообразно представить в образовательных мероприятиях и интерактивных образовательных модулях, аккредитованных в системе непрерывного медицинского образования. Оформленные в качестве рекомендаций они могут быть использованы в клинической практике врачей диагностических и лечебно-профилактических учреждений в масштабах страны.

Количество печатных работ

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, 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.

Структура и содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 130 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающий 32 отечественных и 217 международных ссылок. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 49 рисунками.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы исследования, определены цель и задачи исследования, сформулированы научная концепция и положения, выносимые на защиту. Определены теоретическая и практическая значимость результатов исследования.

В главе 1 представлены современные данные, характеризующие особенности иммунной системы органа зрения, а также клеточно-молекулярные механизмы развития первичной открытоугольной глаукомы. Выполнен анализ клинических и экспериментальных данных, подтверждающий целесообразность исследования полиморфизма генов цитокинов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Приведенные литературные данные обосновывают необходимость дальнейших научных исследований по данной проблеме.

В главе "Материалы и методы" описаны группы пациентов, включенных в исследование, критерии постановки диагноза, методы инструментальной диагностики пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Детально представлены методы определения цитокинов в слезной жидкости, а также методы молекулярно-генетической диагностики, позволяющий оценить генетические полиморфизмы генов *ФНО-α*, *ИЛ-1β*, *ИЛ-10*.

Объем клинического материала (56 пациентов в группе с первичной открытоугольной глаукомой и 30 пациентов в группе сравнения) достаточен для объективной оценки результатов диссертационного исследования. Для обработки результатов использованы адекватные методы статистического анализа. Разработанный дизайн исследования в полном объеме отражает все этапы исследования для реализации поставленных цели и задач.

В главе III детально и логично изложены результаты собственных исследований. В разделах 3.1., 3.2., 3.3. изучены особенности распределения полиморфных маркеров гена *ФНО-α*, *ИЛ-1β*, *ИЛ-10* у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Установлено, что факторами риска первичной открытоугольной глаукомы у пациентов русской национальности Юга России являются мутантные аллели *ФНО-α 308A*, *ИЛ-10 592A*, дикий аллель – *ИЛ-1β -31T*, а также генотипы *ФНО-α 308 G/A*, *308 A/A*, *ИЛ-1β -31T/T*. В качестве

протективных полиморфных маркеров, уменьшающих риск развития первичной открытоугольной глаукомы, можно рассматривать дикие аллели *ФНО-α 308G*, *ИЛ-10 592C*, мутантный аллель – *ИЛ-1β -31C* и генотипы *ФНО-α 308 G/G*, *ИЛ-10 592 C/C*. Показано, что высокая продукция *ФНО-α* в слезной жидкости при первичной открытоугольной глаукоме выявляется у резидентов аллеля *308A*, *ИЛ-10 –592A*, *ИЛ-1β – генотипа -31 T/T*.

В разделе 3.4. автором сформирована прогностическая математическая модель, позволяющая диагностировать ПОУГ на ранних этапах диагностического поиска. Показатели AUC оказались равными 0,93, что свидетельствует об отличном качестве модели. Прогноз ПОУГ совпадал с реальным диагнозом глаукомы в 89,7% случаев.

В заключении обобщены полученные автором результаты в виде дискуссии и сравнения с доступными данными отечественных и зарубежных публикаций. По результатам исследования сформулированы 7 научных выводов, которые соответствуют цели и задачам проведенного исследования, обоснованы полученными научными результатами и подтверждены актуальными методами статистического анализа. Диссертация легко читается, имеет структурную и логическую последовательность в изложении, научную и практическую ценность.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью отражает основные положения и резюмирует выводы диссертационной работы Какулия Д.М.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Какулия Д.М. выполнена на высоком научно-техническом уровне. Избранные автором методы иммунологического и молекулярно-генетического анализа, дизайн исследования актуальны и адекватны

для достижения поставленных цели и задач исследования, что свидетельствует о зрелости автора как исследователя. Обоснованность и достоверность полученных данных подтверждается применением современных методов исследования и статистического анализа, достаточным клиническим материалом. Выводы и практические рекомендации хорошо аргументированы, сформулированы корректно и логически вытекают из результатов диссертационного исследования.

Встречающиеся в диссертации единичные стилистические ошибки и технические погрешности не носят принципиального характера и не снижают ценности исследования. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Какулия Дарьи Михайловны «Генный полиморфизм про- и противовоспалительных цитокинов при первичной открытоугольной 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- α , ИЛ-1 β , 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 года (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).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого совета института, протокол № 10 от 17 июля 2025 года.

Заведующий лабораторией терапевтических вакцин, доктор медицинских наук, профессор

 - Курбатова Е.А.

Подпись Курбатовой Екатерины Алексеевны заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ НИИВС
им. И.И. Мечникова

  Васильева А.В.

«17» июля 2025

105064, Российская Федерация, г. Москва, Малый Казенный переулок, д.5а, тел. +7 (495) 917-57-74, E-mail: kurbatova6162@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (ФГБНУ НИИВС им. Мечникова). 105064, Российская Федерация, г. Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а, тел. +7(495) 917-49-00, e-mail: mech.inst@mail.ru, сайт: <https://instmech.ru>