

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, заместителя главного врача по инновационно-технологическому развитию Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница имени Т.И. Ерошевского» Карловой Елены Владимировны на диссертационную работу Кинкулькиной Алии Ряшидовны на тему: «Исследование молекулярно-генетических особенностей врожденного иммунного ответа при первичной открытоугольной глаукоме», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.34 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.1.5. Офтальмология**

### **Актуальность выбранной темы**

Актуальность проведенной работы не вызывает сомнений, поскольку в последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), в том числе среди пациентов трудоспособного возраста. Несмотря на многочисленные исследования, заболевание считается практически неизлечимым, выявляется чаще всего на поздних стадиях и приводит к инвалидизации в результате снижения или полной утраты зрительных функций.

Современные данные об иммунопатогенезе ПОУГ расширили представление о значении окислительного стресса в нарушении регуляции иммунной активности при глаукоматозной дегенерации сетчатки и роли оксида азота в регуляции кровообращения микроциркуляторного русла внутренних оболочек глаза и диска зрительного нерва. В научной литературе описана важная роль воспалительного процесса в развитии глаукомы. Среди факторов воспаления особое внимание уделяется инфламмасомам. До сих пор, однако, не проводились исследования, направленные на изучение взаимосвязи процессов окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и патогенетических механизмов воспаления, обусловленного факторами врожденного иммунитета, при глаукоме. Помимо этого, остаются не до конца

изученными вопросы этиопатогенеза и факторов риска, обуславливающие течение и тяжесть заболевания.

В связи с этим, тема диссертационной работы Кинкулькиной А.Р. весьма актуальна, так как затрагивает одну из важнейших проблем современной медицины – выявление прогностических маркеров с целью осуществления ранней диагностики и профилактики ПОУГ.

### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Кинкулькиной Алии Ряшидовны выполнена на высоком теоретическом и методологическом уровне и представляет собой комплексное научное исследование. Выбранные цель, задачи и дизайн исследования базируются на анализе большого объема литературных данных и современных тенденций в научных исследованиях. Выводы соответствуют поставленным цели и задачам, включают достаточную выборку участников исследования и являются научно-обоснованными.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, современными методами исследования (клиническими, иммунологическими), применением адекватных дизайну выполненной работы методов статистического анализа.

К наиболее значимым результатам диссертации, обладающим научной новизной можно отнести то, что определены принципиально новые предикторы при ПОУГ:

- у пациентов с ПОУГ выявлены прогностические и протективные маркеры по полиморфным локусам *rs7525979* гена *NLRP3* и *rs530537* гена *CASP1*, ассоциированных с развитием или с отсутствием развития данной патологии, а в экспериментальной модели *in vivo* обнаружено увеличение

экспрессии компонентов инфламмосомного комплекса NLRP3 (NLRP3 и CASP1);

- впервые определено, что на ранних стадиях ПОУГ характерна связь с полиморфизмом гена *eNOS* (*rs 2070744 T786C*, *rs 1549758 C774T*, *rs 1799983 Glu 298Asp*);

- впервые у пациентов с ПОУГ выявлено прогностическое значение генотипа *GG* полиморфного маркера *rs5351* гена *EDNRB*, а для аллеля *A* и генотипа *GA* – протективная роль.

Результаты работы опубликованы в ведущих отечественных и зарубежных рецензируемых изданиях, а также доложены на медицинских конференциях. Выводы и клинические рекомендации имеют существенное значение для врачей - офтальмологов в клинической практике.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

В работе сформировано понимание того факта, что продукты, образующиеся в результате эндотелиальной дисфункции, могут действовать как медиаторы воспаления, активируя факторы врожденного иммунного ответа, в том числе компонентов инфламмосомного комплекса, как, например, NLRP3, CASP1. В проведенном исследовании при изучении полиморфных маркеров в генах врожденного иммунного ответа автором установлено, что они связаны с развитием первичной открытоугольной глаукомы, а некоторые из них характерны для той или иной стадии заболевания. Все эти положения могут быть использованы при разработках иммуномодулирующей терапии для профилактики прогрессирования глаукоматозного процесса.

Полученные в результате работы данные внедрены в учебный процесс кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Результаты проведенного исследования соответствуют пункту 1 паспорта научной специальности 3.1.5. Офтальмология: «изучение патогенеза, разработка и экспериментальное моделирование глазной патологии», пункту 2: «усовершенствование известных и разработка новых методов диагностики органа зрения и его придаточного аппарата» и пункту 3 «разработка методов профилактики заболеваний глаза и его придаточного аппарата».

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

Материалы диссертации полностью отражены в 10 опубликованных научных работах, из которых 3 оригинальные статьи, 2 кратких сообщения в изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed и др., 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций. Основные результаты исследования неоднократно докладывались на научно-практических конференциях офтальмологов и иммунологов.

### **Содержание и оформление диссертационной работы**

Научно-квалификационная работа изложена в научном стиле и содержит необходимые разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и обсуждение, заключение и выводы. Библиографический список включает как отечественные, так и иностранные современные источники.

Диссертационная работа изложена на 126 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 12 таблицами (из них 7 в Приложениях), 42 рисунками (из них 1 в Приложении). Библиографический список включает 195 источников, в том числе 36 отечественных, 159 зарубежных.

Во введении отражены актуальность темы исследования и степень ее разработанности, цель и задачи, обоснована новизна и практическая значимость работы, описаны методы исследования, положения, выносимые на

защиту, показаны данные о внедрении полученных результатов в учебный процесс, описана личный вклад автора в работу.

В первой главе автор приводит обзор литературы по теме работы. Достаточно подробно изложены вопросы эпидемиологии глаукомы, ее распространенности среди населения, доступности медицинской помощи. Обсуждаются основные известные причины первичной открытоугольной глаукомы, этиологические механизмы, связанные с заболеванием, факторы риска. Отдельно раздел посвящен подробному описанию особенностей иммунологической защиты органа зрения при разных состояниях: в норме и при патологии. Приводятся ряд данных различных исследований. Последовательно прослеживается переход к повествованию о факторах врожденного иммунитета при первичной открытоугольной глаукоме. В целом, обзор литературы достаточно освещает современное состояние изучаемой патологии, проблемы, возникающие на этапе постановки диагноза и, как следствие, отсроченного лечения.

Во второй главе представлено описание дизайна и методов исследования. Приведена характеристика клинических групп, критерии включения и исключения в исследование, подробно поэтапно обсуждены лабораторные методы, а также используемые критерии, методики и компьютерная программа для статистического анализа полученных результатов.

Третья глава посвящена изложению результатов проведенного исследования. Описаны данные по изучению локального ответа со стороны изучаемых компонентов инфламмосомного комплекса NLRP3 (NLRP3 и CASP-1) на модели *in vivo*, полиморфных маркеров тех же компонентов в венозной крови пациентов с ПОУГ, а также других факторов врожденного иммунитета, белковые молекулы которых участвуют в индукции процессов воспаления при глаукоме. Полученные результаты отображены с помощью графиков и таблиц, сопоставлены с результатами других исследовательских групп.

Обращает на себя внимание, что результаты исследования интерпретированы не только с точки зрения риска возникновения ПОУГ в целом, но и проведена оценка в зависимости от тяжести глаукомного процесса. Так, маркерами, увеличивающими риск развития ПОУГ I стадии являются генотип *TC rs 7525979* гена *NLRP3*, аллель *T rs 530537* гена *CASP1*, генотип *TT rs 2070744* гена *eNOS*, генотип *GG rs 5351* гена *EDNRB*; ассоциированы со II стадией ПОУГ - генотип *TC rs 7525979* гена *NLRP3*, аллель *T rs 530537* гена *CASP1*, генотип *TT rs 2070744*, гаплотип *TT/TT/TT* гена *eNOS*, генотип *GG rs 5351* гена *EDNRB*; с III стадией ПОУГ - Генотип *TC rs 7525979* гена *NLRP3*, аллель *T rs 530537* гена *CASP1*, генотип *GG rs 5351* гена *EDNRB*; с IV стадией - генотип *TC rs 7525979* гена *NLRP3*, аллель *T rs 530537* гена *CASP1*, генотип *GG rs 5351* гена *EDNRB*. Для каждой стадии определены также протективные маркеры.

В заключении диссертант обсуждает и обобщает полученные результаты, формулирует 5 выводов. Выводы убедительно аргументированы, соответствуют целям и задачам диссертационного исследования, подтверждают предложенную концепцию.

В завершении даются актуальные современные практические рекомендации проводить оценку генетических маркеров, в том числе *NLRP3*, *CASP1*, *eNOS*, *EDNRB* для выявления риска развития ПОУГ, выделяются важные прогностические маркеры тяжелого течения заболевания - аллель *T* и гетерозиготный генотип *TC* (полиморфного маркера *rs7525979* гена *NLRP3*), генотип *GG* (полиморфного маркера *rs 5351* гена *EDNRB*), а также дополнительные маркеры, ассоциированные с развитием начальных стадий ПОУГ.

Диссертация написана грамотным языком и 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 А.Р. Кинкулькиной.

### **Замечания по содержанию и оформлению диссертации**

Принципиальных замечаний по представленной работе нет. Имеются отдельные опечатки, в ряде случаев встречаются сложно построенные фразы, но это не снижает научной и практической значимости исследования.

Имеется ряд вопросов для обсуждения:

1. Дизайн исследования требует пояснений: почему проводится сравнение группы пациентов с ПОУГ с группой пациентов с катарактой?
2. В исследование включены пациенты от 55 до 89 лет, при выполнении статистического анализа проводилось ли ранжирование выборки по возрасту?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Кинкулькиной Алии Ряшидовны на тему: «Исследование молекулярно-генетических особенностей врожденного иммунного ответа при первичной открытоугольной глаукоме», выполненная под руководством д.м.н., профессора, чл.-корр. РАН Свитич Оксаны Анатольевны и д.м.н., профессора, чл.-корр. РАН Гавриловой Татьяны Валерьевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.1.5 Офтальмология, 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 инфламмосомного 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 и 3.1.5. Офтальмология.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук,  
заместитель главного врача по инновационно-технологическому развитию  
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская  
областная клиническая офтальмологическая больница имени Т.И.  
Ерошевского», 443068, Самарская область, г. Самара, ул. Ново-Садовая, дом  
158, тел. 8 (927) 653-76-06, email: karlova@inbox.ru

Карлова Елена Владимировна

  
(подпись)

Специальность: 3.1.5. Офтальмология

Согласна на обработку персональных данных.

27 12 20 24 г.

Подпись доктора медицинских наук Карловой Елены Владимировны заверяю:  
Начальник отдела кадров

О.В.Рослянкина

  
(подпись)  


27 12 20 24 г.

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская  
областная клиническая офтальмологическая больница имени Т.И.  
Ерошевского», 443068, Самарская область, г. Самара, ул. Ново-Садовая, дом  
158, тел. 8 (846) 323-00-00, сайт: <https://zrenie-samara.ru>