

ОТЗЫВ

официального оппонента Субботиной Татьяны Игоревны доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой общей патологии ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» (г. Тула)

на диссертацию Исхаковой Альфии Гумяровны на тему: «Молекулярно-генетические аспекты патогенеза диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом второго типа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.3.3 - Патологическая физиология

Актуальность темы диссертации

Диссертация Исхаковой Альфии Гумяровны посвящена исследованию молекулярно-генетических аспектов патогенеза диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом второго типа. В современных условиях наблюдается неуклонное нарастание инвалидизации по причине офтальмологических заболеваний, в частности диабетической ретинопатии, вызывающей 80-90 % случаев инвалидности по зрению. При этом выявлена группа пациентов, у которых даже при хорошем гликемическом контроле, очень быстро развивается ретинопатия, а также отмечаются многочисленные случаи, когда при плохом гликемическом контроле и длительном течении диабета ретинопатия отсутствует. Это свидетельствует о генетических причинах данного процесса и требует детального изучения. Таким образом, тематика диссертационного исследования актуальна и востребована.

Новизна научных исследований и полученных результатов

Исхакова Альфия Гумяровна освоила все современные методы исследований актуальных в выбранной области, а именно молекулярно-генетические, гематологические, биохимические и физиологические методы. Диссертант установила роль молекулярно-генетических факторов в патогенезе диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Впервые изучила распределение аллелей и генотипов комплекса полиморфных маркеров генов-кандидатов развития ретинопатии: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), AKR1B1, ADRB3, ITGA2, APOE в

группах пациентов с 6 сахарным диабетом 2-го типа и определила наличие ассоциации полиморфных маркеров данных генов-кандидатов с риском развития диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2-го типа. Впервые разработана диагностическая панель информативных генетических маркеров для прогнозирования риска развития диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2-го типа. Впервые разработана программа-калькулятор (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Калькулятор для прогнозирования риска развития и прогрессирования диабетической ретинопатии» № 2022614737), позволяющая прогнозировать у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа развитие и течение диабетической ретинопатии. На основе использования программы врач-офтальмолог может разрабатывать наиболее эффективные тактики ведения пациентов исходя из их индивидуальных офтальмологических, эндокринологических и молекулярно-генетических показателей.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,
выводов, рекомендаций и заключений**

Научная достоверность полученных результатов в обсуждаемой работе обуславливается тем, что она базируется на огромном объеме практического материала и адекватном использовании апробированных методов исследований. Клинические исследования проводились на базе Научно-исследовательского института глазных болезней Самарского государственного медицинского университета (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, СамГМУ). Выделение ДНК и анализ полиморфных маркеров генов осуществлялись на базе ООО «ТестГен» (г. Ульяновск) (договор о научно-техническом сотрудничестве и конфиденциальности № 241 от 19 января 2015 г). Статистический анализ данных выполняли в среде пакета IBM SPSS 21. Для сравнения количественных признаков применяли критерий Манна-Уитни-Вилкоксона. Для сопоставления частот генотипов с наличием диабетической 10 ретинопатии применяли критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) и рассчитывали отношение шансов (ОШ) и его 95 % доверительный интервал

(95 % ДИ). Для разработки прогностической модели риска развития ретинопатии применяли множественную логистическую регрессию. Качество прогнозирования оценивали с помощью ROC-кривых. Для выделения мультилокусных генотипов применяли метод MDR (multifactor dimensionality reduction), реализованный в программном продукте MDR software (version 3.0.2). Положения, выносимые на защиту, выводы и предложения, представленные в диссертации корректно сформулированы, достоверны, аргументированы и отвечают целям и задачам, поставленным в работе. Высокая степень достоверности результатов, полученных Исхаковой Альфией Гумяровой, наличие выводов, сформулированных в диссертации, обеспечена большим объемом исследований, детальным анализом данных отечественной и зарубежной литературы, использованием методологии исследования, соответствующей цели и задачам диссертационной работы, применением современных математико-статистических методов обработки и анализа данных. Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре медико-биологических дисциплин частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», на кафедре физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследования подтверждены первичными документами, иллюстрационным материалом. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 1 статья в журнале, индексируемом медицинской базой данных Scopus, 1 статья в журнале, индексируемом в базе данных Web of Science, 1 патент (Способ лазерного лечения диабетического макулярного отека Патент РФ № 2629041 (24.08.2017); 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022614737. «Калькулятор для прогнозирования риска развития и прогрессирования диабетической

ретинопатии». Опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертационного исследования. Положения, выносимые на защиту, выводы опираются на полученные результаты. Цель работы достигнута, задачи решены в полном объеме. Достоверность представленных данных не вызывает сомнений.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для науки и практики

Полученные соискателем результаты исследований раскрывают роль молекулярно-генетических факторов в патогенезе диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и позволяют повысить эффективность диагностики и лечения данной патологии. Данные материалы могут использоваться в учебном процессе и научно-исследовательской работе, теоретических разработках и практической работе. Дальнейшие исследования в данной области позволят разработать эффективные варианты профилактики и лечения диабетической ретинопатии на основе комплексного подхода к болезни, которая имеет первостепенное значение и становится все более возрастающей проблемой общественного здравоохранения.

С учетом этих аспектов, диссертация Исхаковой Альфии Гумяровны, несомненно, имеет теоретическую и практическую значимость. Результаты диссертационного исследования целесообразно рекомендовать к использованию в практике офтальмологических стационаров, поликлиник, в учебном процессе медицинских ВУЗов.

Характеристика содержания диссертационной работы

Диссертация написана хорошим академическим языком, изложена на 150 страницах компьютерного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация Исхаковой Альфии Гумяровны оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к квалификационным научно-исследовательским работам, и состоит из всех разделов, рекомендуемых ВАК РФ: введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, результатов собственных

исследований, обсуждения результатов исследований, заключения, практических рекомендаций и списка литературы. Во введении традиционно обсуждается проблематика работы, обоснована актуальность темы, приведены цели и задачи исследований, которые были полностью решены в дальнейшем. Для реализации автор ставит 4 задачи, которым соответствуют выводы. Обзор литературы представлен на 30 страницах, где освещены вопросы, связанные с особенностями развития ретинопатии, как многофакторной патологии, состояние изученности проблемы в отечественной и зарубежной литературе.

Библиография включает 191 источник литературы (из них 91 отечественные и 100 зарубежные). Работа иллюстрирована 39 таблицами и 29 рисунками. Литературный обзор написан адекватно и логично. В разделе материалов и методов, диссертант излагает методические подходы и объемы экспериментальных исследований. Объем проведенных исследований обширен и представлен в таблицах. Собственные исследования включают в себя офтальмологическое и эндокринологическое обследование пациентов, участвовавших в исследовании, проведена аналитическая и статистическая обработка полученных данных, на основе которых сделаны достоверные и обоснованные обобщения и выводы. Раздел, посвященный собственным исследованиям написан грамотно, логично. В обсуждении результатов исследования диссертант, анализируя полученные данные, аргументировано дает научно-обоснованные заключения по каждому положению. Особенно ценно в исследовании, что впервые разработана диагностическая панель информативных генетических маркеров для прогнозирования риска развития диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2-го типа. Впервые разработана программа-калькулятор (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Калькулятор для прогнозирования риска развития и прогрессирования диабетической ретинопатии» № 2022614737), позволяющая прогнозировать у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа развитие и течение диабетической ретинопатии. На основе использования программы врач-офтальмолог может разрабатывать наиболее эффективные

тактики ведения пациентов исходя из их индивидуальных офтальмологических, эндокринологических и молекулярно-генетических показателей. Эти результаты получены автором впервые и представляют несомненную ценность, как для теоретических изысканий, так и для практического использования в здравоохранении. В интерпретации полученных результатов диссертационного исследования автор проявила научную эрудированность, логичность умозаключений, лингвистическую грамотность. Выводы диссертации адекватны, поставленные задачи достигнуты и являются основательными ступенями на пути к более глубокому пониманию патогенеза диабетической ретинопатии. Выводы отражают основные результаты выполненного исследования в соответствии с поставленными задачами. Практические рекомендации четко сформулированы, базируются на полученных данных. Вместе с тем некоторые из выявленных закономерностей требуют дальнейшего осмысления и изучения. Работа выполнена на высоком научном уровне, все количественные данные подтверждены статистическими расчетами.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

Все полученные результаты полно представлены в научных профильных изданиях, а также на конференциях российского и международного уровней.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы Исхаковой Альфии Гумяровны могут быть использованы в следующих областях:

Патофизиология – осмысление молекулярно-генетических механизмов развития диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа; офтальмология – внесение изменений в алгоритм диагностики и терапии диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа; высшее профессиональное образование в области медицины и биологии.

Все указанные направления могут быть реализованы в университетах, клинических и академических центрах Российской Федерации.

Вопросы

1. Наблюдался ли у Ваших пациентов какой-либо патологический процесс со стороны органов зрения до выявления сахарного диабета второго типа и как эта патология повлияла на формирование и тяжесть развития диабетической ретинопатии?

2. Выявлена ли зависимость формирования диабетической ретинопатии от продолжительности и тяжести сахарного диабета?

3. Учитывалась ли у Ваших пациентов взаимосвязь формирования ретинопатии с гипертонической болезнью, а также стадией и продолжительностью развития гипертонии?

Замечания

Возможные замечания относятся к разряду редакционных, в основном это пунктуационные ошибки, однако они столь не значительны, не снижают научной и практической значимости работы, что их перечисление не имеет смысла.

Заключение

Диссертация Исаковой Альфии Гумяровны «Молекулярно-генетические аспекты патогенеза диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом второго типа» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполнена на высоком научно-методическом уровне и является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи клинической патологической физиологии в области оптимизации диагностики и тактики лечения диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом второго типа.

По актуальности решаемой проблемы, научной новизне, научной и практической ценности полученных результатов, перспективам их практического применения диссертация Исаковой Альфии Гумяровны полностью соответствует требованиям п.9. «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением

Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г, в редакции Постановления Правительства Российской Федерации 335 от 21.04.2016 г., с изменениями от 01.10.2018 г., Постановления Правительства Российской Федерации № 1168, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Таким образом, диссертант Исхакова Альфия Гумяровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 - Патологическая физиология.

Заведующая кафедрой общей патологии
ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»
доктор медицинских наук
(научная специальность 1.5.8 – Математическая биология, биоинформатика),

доцент

Субботина Татьяна Игоревна

« 29 » мая 2023 года

Подпись д.м.н., доцента, заведующей кафедры общей патологии ФГБОУ ВО ТулГУ заверяю:

Специалист по кадровой работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный университет»

300012, Тульская область, г. Тула, пр-кт Ленина, д.92

Тел: +7 (4872) 73

Email: info@tsu

Web-сайт: https:

