

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Исхаковой Альфии Гумяровны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему:

«Молекулярно-генетические аспекты патогенеза диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом второго типа»,
по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология.

Актуальность темы диссертации

В современных условиях наблюдается рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2 типа. Данная патология сопровождающегося развитием поздних осложнений, в том числе диабетической ретинопатии, являющейся причиной инвалидности пациентов по зрению в 80-90 % случаев. Среди больных СД 2 типа выявлена группа пациентов, у которых даже при хорошем гликемическом контроле ретинопатия развивается очень быстро; с другой стороны, имеются многочисленные случаи, когда при недостаточном гликемическом контроле и длительном течении диабета ретинопатия отсутствует. Это свидетельствует о возможных генетически обусловленных особенностях ее развития и требует детального изучения. Диссертационное исследование А.Г. Исхаковой выполнено в русле данной проблемы и направлено на выявление генетических маркеров и аддитивных эффектов генов, которые могут быть значимы для реализации более негативного сценария прогрессирования ретинопатии при СД 2 типа и способны ухудшать прогноз данной патологии. Таким образом, тематика диссертационного исследования актуальна и востребована.

Новизна научных исследований и полученных результатов

Диссертантом установлена роль молекулярно-генетических факторов в патогенезе диабетической ретинопатии у пациентов с СД 2 типа. В работе впервые изучено распределение аллелей и генотипов комплекса полиморфных маркеров генов-кандидатов развития ретинопатии: сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), альдозоредуктазы (AKR1B1), бета 3-адренергического рецептора (β 3-AR, ADRB3), интегрина альфа-2 (ITGA2), аполипопротеина E (APOE) в группах пациентов с СД 2

типа и определено наличие ассоциации полиморфных маркеров данных генов-кандидатов с риском развития диабетической ретинопатии. Впервые разработана диагностическая панель информативных генетических маркеров для прогнозирования риска развития диабетической ретинопатии при диабете 2-го типа. Впервые разработана программа-калькулятор, позволяющая прогнозировать развитие и течение диабетической ретинопатии у пациентов с СД 2 типа.

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

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку базируется на огромном объеме фактического материала и адекватном использовании хорошо апробированных современных диагностических методов. Следует отметить, что клинические исследования проводились на базе Научно-исследовательского института глазных болезней Самарского государственного медицинского университета (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, СамГМУ), а анализ полиморфных маркеров генов осуществлялись на базе ООО «ТестГен» (г. Ульяновск)

Высокая степень достоверности результатов, полученных А.Г. Исхаковой, обеспечена большим объемом исследований, использованием четко продуманной методологии исследования, полностью соответствующей цели и задачам диссертационной работы, а также применением современных математико-статистических методов обработки и анализа данных.

Статистический анализ данных выполняли в актуальном пакете программ IBM SPSS 21 с использованием адекватных подходов. Для сравнения количественных признаков применяли критерий Манна-Уитни-Вилкоксона, для сопоставления частот генотипов с наличием диабетической ретинопатии - критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2), а также 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, сформулированы корректно, аргументированы и отвечают целям и задачам исследования. Данные, изложенные в работе, достаточно хорошо подтверждены иллюстрационным материалом - представлено 39 таблиц и 29 рисунков, отражающие в том числе результаты флуоресцентной ангиографии и ОКТ глаз.

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) и 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.

Результаты работы 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 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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 диабетом 2-го типа и могут стать основой для разработки мер, позволяющих повысить эффективность диагностики, профилактики и лечения данной патологии.

Материалы, изложенные в диссертации, могут использоваться в учебном процессе, научно-исследовательской работе, клинической практике.

Так, на основе разработанной автором программы «Калькулятор для прогнозирования риска развития и прогрессирования диабетической ретинопатии» врач-офтальмолог может планировать наиболее эффективные тактики ведения пациентов, исходя из их индивидуальных офтальмологических, эндокринологических и молекулярно-генетических показателей.

Характеристика содержания диссертационной работы

Диссертация А.Г. Исхаковой изложена на 150 страницах машинописного текста и оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к квалификационным научно-исследовательским работам. Работа включает все разделы, рекомендуемые ВАК РФ, и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

Во введении традиционно обсуждается проблематика, которой посвящена диссертация, обоснована актуальность темы, приведены цели и задачи исследований. Для реализации автор ставит 4 задачи, которые были полностью решены в процессе выполнения работы.

Обзор литературы представлен на 30 страницах, в нем освещены вопросы, связанные с особенностями развития ретинопатии как многофакторной патологии, состояние изученности проблемы на сегодняшний день в отечественной и зарубежной литературе. Обзор написан грамотно, логично, легко читается и содержит всю необходимую информацию по направлению исследования автора.

В разделе «Материалы и методы» изложены методические подходы, использованные в работе, отражен объем экспериментальных исследований, дана подробная характеристика групп пациентов и критерии включения/не включения их в исследование. Описаны современные методы офтальмологического и эндокринологического обследования пациентов, использованные в диссертации, приведены статистические методы обработки полученных данных.

Глава «Результаты исследования» состоит из 4 подглав, результаты работы представлены грамотно, последовательно, в соответствии с логикой построения исследования на основе поставленных задач. В первой подглаве дана подробная сравнительная характеристика 3-х групп пациентов, сформированных согласно основным факторам риска прогрессирования диабетической ретинопатии, в том числе на основе анализа уровня глюкозы и гликированного гемоглобина, данных биомикроскопии, флуоресцентной ангиографии и оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-А) глаз.

В этой части раздела приведены данные, свидетельствующие о том, что полиморфные локусы рассматриваемых генов (VEGF rs2010963, AKR1B1 rs759853, ITGA2 rs2910964, ADRB3 rs4994, APOE rs7412, APOE 429358), не связаны с развитием диабетической ретинопатии, если эффект каждого из них анализируется независимо друг от друга, что автор связывает с различными механизмами компенсации СД.

Во второй подглаве приведены результаты исследования межгенных взаимодействий как фактора развития диабетической ретинопатии. Установлено, что некоторые сочетания генотипов участков трех генов (VEGF, AKR1B1, APOE) определяют 100 % развития диабетической ретинопатии и, наоборот, обнаружены такие сочетания, которые ассоциированы с отсутствием диабетической ретинопатии. Показано, что дополнительный учет концентрации гликированного гемоглобина и глюкозы в крови, а также стажа заболевания сахарным диабетом, помимо комбинации неблагоприятных генотипов по полиморфным участкам генов, позволяет улучшить точность прогноза развития диабетической ретинопатии. Автором рассмотрено несколько логистических моделей с разными сочетаниями факторов риска, в результате выбрана оптимальная модель с двумя генотипами, включающая также стаж сахарного диабета, концентрацию глюкозы и гликированного гемоглобина в крови.

В 3-й и 4-й подглавах раздела представлены результаты когортного исследования (в течение года) пациентов с диабетической ретинопатией и без нее. В этой части раздела указаны клинические и генетические особенности

развития диабетической ретинопатии у пациентов с СД 2 типа при отсутствии патологии сетчатки в начале исследования или в условиях прогрессирования уже имеющейся ретинопатии при разных ее типах.

В результате проведенного исследования автором разработана оригинальная диагностическая панель информативных генетических маркеров для прогнозирования риска развития диабетической ретинопатии при СД 2 типа и упомянутая выше программа-калькулятор, позволяющая прогнозировать у этих пациентов развитие и прогрессирование данной патологии. На основе использования программы врач-офтальмолог может выстраивать наиболее эффективные тактики ведения пациентов, исходя из их индивидуальных офтальмологических, эндокринологических и молекулярно-генетических характеристик. Эти результаты получены автором впервые и представляют несомненную ценность, как для теоретических изысканий, так и для практического использования в здравоохранении.

Исследования выполнены на высоком методическом уровне, все количественные данные подтверждены статистическими расчетами.

Раздел «Обсуждение результатов» содержит подробный анализ полученных в работе данных и свидетельствует о научной эрудированности автора, умении интерпретировать результаты, основываясь на большом количестве литературных источников. Тем не менее, следует отметить, что первая часть этого раздела несколько перегружена информацией из литературных источников, и, таким образом, отчасти дублирует обзор литературы. Кроме того, в разделе «Обсуждение результатов» информация о вкладе эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) как фактора развития диабетической ретинопатии и некоторых других генов тем более представляется излишней, поскольку анализ вклада данных генов в работе не проводился. Раздел «Обсуждение результатов» почему-то отсутствует в оглавлении.

В целом, полученные результаты вносят существенный вклад в более глубокое понимание патогенеза ретинопатии при СД 2. Поставленная в работе цель достигнута, задачи решены, выводы полностью соответствуют задачам. Следует, однако, отметить, что первый вывод мог бы быть более

конкретным и относиться только к результатам, полученным самим автором, хотя, вероятно, автор руководствовался стремлением подтвердить, что полученные в работе данные соответствуют направлениям новейших исследований в области генетики диабетической ретинопатии.

В конце работы дан полный перечень сокращений. В список литературы включена 191 публикация (из них 91 работа отечественных авторов и 100 - зарубежных авторов).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы Исхаковой А.Г. могут быть использованы в области нескольких научных и учебных дисциплин: патофизиологии, офтальмологии, генетики, - с целью развития темы молекулярно-генетических механизмов развития и прогрессирования диабетической ретинопатии, а также дополнения современного алгоритма диагностики и терапии диабетической ретинопатии у пациентов с СД 2 типа. Все указанные направления могут быть реализованы в университетах, клинических и академических центрах Российской Федерации.

Вопросы и замечания

При прочтении работы появилось несколько вопросов и замечаний.

Вопросы:

1. В исследовании соотношение пациентов мужского и женского пола составляет 17 % и 83 % соответственно (79 мужчин и 396 женщин). Чем обусловлен такой гендерный состав, есть ли различия в течении ретинопатии и почему данный аспект не отражен в других частях работы? Тот же самый вопрос и по возрасту пациентов, поскольку возрастной диапазон составляет 65 лет (от 24 до 89 лет).

2. Для прогноза развития диабетической ретинопатии у пациентов с СД 2 типа кроме анализа полиморфизмов генов и их сочетаний авторы выбрали такие факторы как стаж сахарного диабета, концентрация глюкозы и гликированного гемоглобина в крови. Какова вероятность дальнейшего повышения точности прогноза при увеличении количества анализируемых факторов риска?

Замечания относятся в большей степени к разряду редакционных, в основном это пунктуационные, орфографические и стилистические ошибки. Так же, как и высказанные выше замечания по различным разделам диссертации, они не снижают ее научной и практической значимости.

Заключение

Считаю, что диссертация Исхаковой Альфии Гумяровны «Молекулярно-генетические аспекты патогенеза диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом второго типа» соответствует паспорту научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология, а именно: п. 1 – исследование особенностей этиологических факторов, вызывающих развитие повреждения, и характера их воздействия на уровне клеток, органов и систем организма.; п. 2 – изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний; п. 5 - изучение факторов, предрасполагающих развитию болезни, их влияние на состояние здоровья до развития болезни и исследование их роли в патогенезе болезни на всем протяжении этого процесса – от состояния предболезни до выздоровления.

Диссертация Исхаковой Альфии Гумяровны «Молекулярно-генетические аспекты патогенеза диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом второго типа» выполнена на высоком методическом уровне и является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важных научных задач патологической физиологии в области патогенезе СД и его осложнений.

По новизне, научной и практической ценности полученных результатов, перспективам их практического применения диссертация 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 3335 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, диссертант Исхакова Альфия Гумяровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология.

Официальный оппонент

Заведующая кафедрой патологической физиологии и иммунологии

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ

Заслуженный деятель науки УР

доктор медицинских наук (03.03.01 – Физиология)

профессор

Брындина Ирина Георгиевна

«2» июня 2023 г.

Адрес: 426056, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281, ИГМА

тел.: +7 (912) 463 7580

E-mail: patofiz@igma.udm.ru

Подпись проф. Брындиной И.Г. заверяю:

*Учёный секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России,
д.м.н., доцент*



Лукина Светлана Александровна