

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы Тороповой О.С.
«Прогнозирование эффективности глюкокортикоидной терапии
эндокринной офтальмопатии (клинико-генетическое исследование)»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки)**

Прогнозирование различных состояний и заболеваний человека относится к числу наиболее значимых проблем, которым уделяет внимание современная профилактическая и клиническая медицина. Особенно сложной, и весьма значимой является оценка состояния на грани так называемых норм и патологии, когда еще не развилось какое-либо конкретное заболевание, но физиологическое равновесие уже нарушено, и состояние уже не может быть классифицировано, как «норма».

Следует отметить, что проблема прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии до настоящего времени остается неразрешённой. Наибольший интерес представляют пациенты, не реагирующие на такую терапию, частота встречаемости которых может колебаться от 4 до трети всех случаев наблюдения. Несмотря на положительные результаты использования гормонов в лечении эндокринной офтальмопатии (ЭОП) на протяжении более 65 лет, этому способствует и наличие и стероидорезистентных форм заболевания.

В качестве предполагаемых причин формирования «стероидной резистентности» у пациентов с ЭОП (как, впрочем, и у лиц, страдающих системными воспалительными и/или аутоиммунными заболеваниями, где отдельно определяют первичную и вторичную резистентность) выделяют неадекватные способы введения и дозы глюкокортикоидов, а также длительность заболевания до начала проведения терапевтического лечения. Кроме этого, отмечается и полная устойчивость к действию стероидов, которая, к счастью, наблюдается крайне редко (1:1000 пациентов).

В связи с чем, наряду с клиническим исследованием, представляется актуальным поиск специфических молекулярно-генетических и

эпигенетических критериев прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии. Несомненная актуальность работы соискателя подтверждается недостаточным количеством работ в отечественной и зарубежной литературе по данной тематике.

В работе четко представлена цель исследования, а сформулированные 5 (пять) задач, полностью отражают ее тему.

Диссертационное исследование выполнено в период 2017-2022 гг. и построено на анализе достаточного объема клинического материала (75 пациентов разными клиническими формами ЭОП в возрасте от 27 до 84 лет, средний возраст - $52,65 \pm 12,6$ года, 150 орбит). Критериями включения в научное исследование явились пациенты, имеющие диагноз эндокринной офтальмопатии независимо от клинического течения и длительности заболевания. Диагноз отечный экзофтальм (ОЭ) «миогенный вариант» был диагностирован у 37 пациентов (74 орбиты) - 49,3%, липогенный ОЭ - у 12 больных (24 орбиты) - 16%, «смешанный» был выявлен у 9 пациентов (18 орбит) - 12%. У 17 пациентов (22,6%) установлен диагноз эндокринная миопатия (ЭМ), из них 8 случаев (47%) в активной стадии патологического процесса, 9 (53%) – в стадии фиброза. По клинической картине и длительности анамнеза выделена активная стадия заболевания у 66 пациентов (132 орбиты) - 88,0%, стадия фиброза - у 9 пациентов (18 орбит) - 12,0%.

Достоверность полученных результатов обусловлена использованием современных молекулярно-генетических методов исследования (в частности, определение носительства генотипов полиморфизма, выделение тотальной РНК плазмы крови и количественная оценка уровня экспрессии микроРНК) и подтверждена стандартными методами статистической обработки полученных данных.

Следует отдельно подчеркнуть, что диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта (№19-315-90038).

Научно-практическая значимость диссертационной работы Тороповой О.С. не вызывает сомнений. Автором впервые доказано отсутствие связи между генотипом полиморфных маркеров rs6190 гена NR3C1, C>T intron 6 rs35599367 гена CYP3A4, A6986G гена CYP3A5 и ответом на глюкокортикоидную терапию у больных эндокринной офтальмопатией. Также установлено, что повышенный уровень экспрессия микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови ассоциирован с формированием отрицательного глюкокортикоидного ответа, что позволяет использовать их наряду с клинической формой и длительностью анамнеза заболевания, в качестве маркеров прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии у больных эндокринной офтальмопатией.

Полученные результаты закреплены в 6 (шести) публикациях, в том числе в рецензируемых авторитетных научных изданиях, практическая значимость которых подтверждена поданной заявкой на патент «Способ диагностики липогенного варианта отечного экзофтальма» (№2021123794 от 10.08.2021г.).

Автореферат написан корректно, в соответствии с требованиями стандартов, оформленным литературным языком, и целиком отражает содержание диссертационной работы. Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из представленного материала.

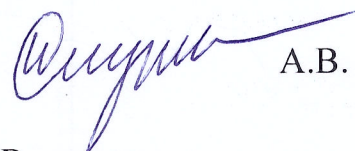
Таким образом, оценка материала, представленного в автореферате, показала, что диссертационное исследование Тороповой О.С. представляется научно-квалификационной работой, содержащей решение задачи, имеющей важное значение для офтальмологии – прогнозирование эффективности глюкокортикоидной терапии ЭОП.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (пункт 9 «Положение о присуждении ученых степеней»),

утвержденное постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 11.09.2021 №1539), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки).

Начальник офтальмологического Центра
ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры офтальмологии
им. акад. А. П. Нестерова лечебного факультета
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

27 апреля



А.В. Куроедов

Подпись д.м.н., профессора Куроедова А.В. заверяю:

Зряно начальнико отдела кадров



Юридический и почтовый адрес:

107014 г. Москва, ул. Большая Оленья, д. 8А

Телефон: +7 (499) 785-49-77, 785-49-50

Сайт в интернете: www.2cvkg.ru E-mail: cvkg_man@mil.ru

