

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Шермет Наталии Леонидовны на диссертационную работу Абрамовой Ольги Игоревны «Возрастная макулярная дегенерация: особенности морфогенеза и клинического течения», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. – Офтальмология (Медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Абрамовой О.И. посвящена актуальной проблеме современной офтальмологии – возрастной макулярной дегенерации. Несмотря на то, что возрастная макулярная дегенерация относится к группе геронтологических заболеваний, она все чаще диагностируется у лиц среднего возраста, что нередко приводит к инвалидизации трудоспособного населения. Поэтому поиск генетических маркеров, которые позволят персонализировано подходить к определению группы риска, доклинической диагностике, прогнозу течения и выбору препарата лечения, сохраняет свою актуальность.

Процессы старения являются пусковыми в развитии данной патологии, поэтому изучение именно маркеров старения наиболее целесообразно в исследовании патогенеза данного заболевания. López-Otín et. al. в 2013г предложили оценивать прогрессирующее укорочение теломер в качестве одного из молекулярных признаков старения. Новейшие исследования показывают, что длину теломер способны регулировать сиртуины. Являясь высоко консервативным семейством NAD-зависимых деацетилаз III класса, сиртуины регулируют основные клеточные функции, включая восстановление ДНК, экспрессию генов, метаболизм, активность теломер, апоптоз, дифференцировку клеток жировой ткани, выработку глюкозы, чувствительность к инсулину, окисление жирных кислот, нейрогенез, воспаление и старение. SIRT1, относящийся к классу ядерных сиртуинов,

лучше всего изучен в семействе сиртуинов и, как было показано, играет решающую роль в регуляции старения, долголетия или в патогенезе возрастных метаболических заболеваний. Полиморфизмы гена SIRT1 уже частично были изучены в популяции Китая и стран Прибалтики, однако, результаты носят противоречивый характер. В популяции РФ подобных исследований не проводилось.

Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Абрамовой О.И. «Возрастная макулярная дегенерация: особенности морфогенеза и клинического течения», посвященное персонализации диагностики и лечения возрастной макулярной дегенерации на основе сравнительного изучения возрастных патоморфологических и генетических особенностей заболевания, является актуальным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объемом клинического материала, включающего результаты обследования 210 пациентов, грамотно спланированным протоколом исследования, включившего большой объем современных методов исследования, в том числе спектральную оптическую когерентную томографию, микропериметрию, молекулярно-генетические методы исследования - генотипирование полиморфного локуса rs12778366 гена SIRT1, анализ длины теломер в клетках буккального эпителия и клетках эпителия роговицы). Полученные в ходе исследовательской работы результаты проанализированы с использованием адекватно подобранных и примененных современных методов статистического анализа.

Научные положения, выводы и рекомендации соответствуют поставленным задачам, логически вытекают из результатов исследования и имеют подробное обоснование. Вследствие чего, степень обоснованности

научных положений, выводов и рекомендаций следует считать высокой. Используемые таблицы и рисунки детально иллюстрируют ход исследования и убедительно подтверждают логику формирования выводов и заключения автора.

Содержание диссертационной работы полностью отражено в 7 опубликованных печатных работах, из которых 4 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, и в международных базах данных и системах цитирования SCOPUS, а также в поданной заявке на патент «Способ определения риска развития возрастной макулярной дегенерации и подбор препарата для лечения» №2021124419 от 17.08.21. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XXVII международном офтальмологическом конгрессе «Белые ночи», международных конференциях «Трансляционная медицина: возможное и реальное» в 2020 и 2021 годах.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация соответствует плану научно-исследовательской работы ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Достоверность положений, выносимых на защиту, и выводов диссертационного исследования подтверждается большим объемом клинического материала, использованием современных методов офтальмологической и лабораторной диагностики, а также адекватностью и качеством статистических методов.

Новизна результатов, изложенных в диссертационной работе, состоит в том, что Абрамовой О.И. впервые в популяции РФ было выявлено, что полиморфизм rs12778366 гена SIRT1 и укорочение длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы коррелируют с риском развития и тяжестью течения возрастной макулярной дегенерации. В результате

проведенного исследования было доказано, что генотип TC rs12778366 гена SIRT1 увеличивает риск развития возрастной макулярной дегенерации примерно в 2,5 раза, при этом, у пациентов регистрируется укорочение теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы по сравнению с пациентами без данной патологии. Произведенная оценка эффективности препарата афлиберцепта у пациентов с генотипами TC и TT rs12778366 гена SIRT1 позволила установить, что носители генотипа TC менее восприимчивы к лечению, в отличие от носителей генотипа TT. Выявленные маркеры можно использовать для достоверной диагностики и своевременного выявления группы риска, а также персонализированного подхода к мониторингу и лечению пациентов с данной патологией.

Таким образом, научная практическая ценность данной диссертационной работы не вызывает сомнений.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертация написана по общепринятому типу, изложена на 121 странице машинописного текста. Работа состоит из введения, 3 глав (обзора литературы, материала и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 38 таблиц и 56 рисунков. Список литературы включает 268 источников (47 отечественных, 221 зарубежных).

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель диссертационного исследования, задачи и научную новизну результатов, теоретическую и практическую значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

В главе I представлен обзор литературы, посвященной возрастной макулярной дегенерации с акцентом на существующие данные о возможных факторах риска, а также теломерах и сиртуине 1, изменения которых в последующем изучаются в качестве факторов риска данной патологии.

Описана современная терминология и классификация возрастной макулярной дегенерации, актуальное лечение и существующие возможности ее персонализации.

Описание клинического материала и методов приводится в главе II. Отображена как общая клиническая характеристика пациентов, анализируемых факторов риска, использованных методов диагностики, техника и особенности проведения молекулярно-генетических исследований, так и подробная характеристика статистических методов, полностью соответствующая материалу и задачам исследования.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из 4 подглав, которые соответствуют поставленной цели и задачам. Первая подглава отвечает на один из основных вопросов, поставленных диссертантом, а именно: генотип TC rs12778366 гена SIRT1 увеличивает риск развития возрастной макулярной дегенерации примерно в 2,5 раза, при этом, у пациентов регистрируется укорочение теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы по сравнению с пациентами без данной патологии. Во второй подглаве рассматривается анализ влияния генетического полиморфизма rs12778366 и относительной длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы на течение возрастной макулярной дегенерации в различных возрастных группах. Основным результатом исследования, проведенного в третьей главе, является выявление укорочения теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы по мере прогрессирования стадии заболевания. А четвертая подглава логически завершает основные результаты исследовательской работы, подчеркивая дополнительные информативные возможности изученных маркеров – описывает влияние полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 и длины теломер клеток эпителия роговицы на терапевтический ответ при лечении афлиберцептом. Глава «Результаты собственных исследований» хорошо иллюстрирована рисунками и таблицами, что улучшает восприятие информации.

В заключении подведены общие итоги проведенной работы, обобщены данные, полученные в ходе исследования.

Выводы сформулированы четко и вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, соответствуют цели и задачам исследования.

Практические рекомендации построены логично на основании проведенного исследования и конкретизируют наиболее значимые научные и практические результаты работы.

Оформление диссертации соответствует современным стандартам. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Общие замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний в процессе ознакомления с рассматриваемой диссертацией не возникло. Однако в качестве дискуссии возникли следующие вопросы:

1. В работе было показано, что генетическим фактором предрасположенности развития ВМД является гетерозиготный генотип TC rs12778366 SIRT1 и аллель С. Соответственно можно предположить, что гомозиготные носители аллеля С (СС) будут иметь более высокий риск развития ВМД. Какое течение ВМД было отмечено у пациентов из Вашей выборки с генотипом СС rs12778366 SIRT1?

2. В работе было отмечено, что после проведенного лечения афлиберцептом происходит увеличение длины теломер в клетках буккального эпителия роговицы преимущественно у пациентов с генотипом ТТ

rs12778366 SIRT1 - у 90,6% носителей генотипа TT. Как Вы можете объяснить такие изменения?

3. Исследование по изучению полиформизмов гена SIRT1 в РФ было проведено впервые. Но подобные исследования проводились на выборке пациентов из Китая и Прибалтики. Может дать сравнительную характеристику полученных результатов?

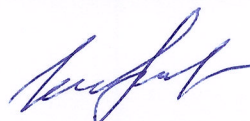
Заключение

Диссертационная работа Абрамовой Ольги Игоревны «Возрастная макулярная дегенерация: особенности морфогенеза и клинического течения» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи – улучшение лабораторных методов диагностики и прогнозирования возрастной макулярной дегенерации.

По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа Абрамовой О.И. полностью соответствует требованиям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней от 24.09.2013 года № 842 в действующей редакции, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник
отделения патологии сетчатки и зрительного нерва
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт глазных болезней»
доктор медицинских наук
(3.1.5. – Офтальмология)



Н.Л. Шеремет

Подпись доктора медицинских наук Шеремет Наталии Леонидовны заверяю

Ученый секретарь

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт глазных болезней»
доктор медицинских наук

М.Н. Иванов



« 15 » декабря 2021 года

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Адрес – 119021, Россолимо ул., д. 11 А, Москва, Россия
Телефон - +7 499 409-04-69
Сайт www.niigb.ru