

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Шишкина Михаила Михайловича 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 очень важному и актуальному вопросу – возрастной макулярной дегенерации. Изучение этой проблемы стоит в ряду важнейших задач в офтальмологии. Являясь одной из основных причин слепоты и слабовидения в развитых странах, возрастная макулярная дегенерация все чаще поражает лиц не только пожилого, но и среднего возраста. Поэтому поиск генетических маркеров, которые позволят индивидуализировано подходить к определению группы риска, доклинической диагностике, прогнозу течения и выбору препарата лечения, сохраняет свою актуальность.

Этиология и патогенез данного заболевания до конца не изучены, но одно остается неизменным – процессы старения являются пусковыми при формировании данной патологии. Старение – это генетически запрограммированный процесс, сроки которого уникальны для каждой конкретной живой единицы, а общность параметров организма, участвующих в этом процессе, позволяют оценивать и изучать его.

В качестве одного из молекулярных признаков старения в 2013 López-Otín et. al. было предложено прогрессирующее укорочение теломер. 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. Данные маркеры уже частично были изучены в популяции Китая и стран Прибалтики, однако, результаты носят противоречивый характер. В популяции РФ подобных исследований не проводилось.

Таким образом, 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

Диссертантом проведена работа по изучению и обработке достаточного объема материала (210 пациентов, 306 глаз). 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, представляются хорошо аргументированными, имеют подробное обоснование. Вследствие чего, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций следует считать высокой. Использованные 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 и использованием современных методов офтальмологической и лабораторной диагностики, а также адекватностью выбранных и примененных статистических методов.

Новизна результатов, изложенных в диссертационной работе, состоит в том, что Абрамовой О.И. впервые в популяции РФ доказано, 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. Было выявлено, 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. Была впервые произведена оценка эффективности препарата афлиберцепта у пациентов с генотипами TC и TT rs12778366 гена SIRT1, что позволило установить, что носители генотипа TC менее восприимчивы к лечению, в отличие от носителей генотипа TT. Следовательно, выявленные маркеры могут служить достоверным высокоэффективным диагностическим и прогностическим инструментом для своевременного выявления группы риска, персонализированного подхода к мониторингу и лечению.

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. Библиографический указатель 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. Описана современная терминология и классификация возрастной макулярной дегенерации, изученные факторы риска, включая генетические маркеры, а также актуальное лечение. Особое внимание уделено обзору современных исследований о роли теломер и Сиртуина-1.

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.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из 4 подглав, которые соответствуют поставленной цели и задачам. Первая подглава посвящена взаимосвязи особенностей клинического течения возрастной макулярной дегенерации с полиморфным локусом rs12778366 гена SIRT1 и длиной теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы. 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. Третья подглава описывает влияние генетического полиморфизма rs12778366 и длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы на тяжесть течения возрастной макулярной дегенерации. 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 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, логично, вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, соответствуют цели и задачам исследования.

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

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Вопросы:

1. С учетом того, что полиморфизм SIRT1rs12778366 характерен для ряда заболеваний, в каких случаях необходимо направлять пациента на генетическое тестирование для прогноза развития ВМД?
2. Возможно ли прогнозировать развитие влажной формы ВМД у пациентов с сухой формой с помощью изучения данных маркеров?

Общие замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний в процессе ознакомления с рассматриваемой диссертацией не возникло.

Заключение

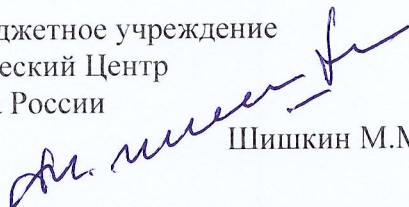
Диссертационная работа Абрамовой Ольги Игоревны «Возрастная макулярная дегенерация: особенности морфогенеза и клинического течения» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи – улучшение лабораторных методов диагностики и прогнозирования возрастной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

доктор медицинских наук (3.1.5. – Офтальмология),
профессор

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медико-хирургический Центр
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России
Главный офтальмолог


Шишкин М.М.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Шишкина Михаила Михайловича
заверяю

Ученый секретарь ректората Института усовершенствования врачей
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медико-хирургический Центр
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России
д.м.н., профессор



Матвеев С.А.

«10» декабря 2021 года

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр
имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ
Адрес – 105203, Нижняя Первомайская ул., д. 70, Москва, Россия
Телефон - +7 499 464-03-03
Адрес электронной почты info@pirogov-center.ru