

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Доги Александра Викторовича на диссертационную работу Ушаровой Светланы Александровны "Окклюзии вен сетчатки: молекулярные основы патогенеза и особенности клинического течения", представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки)

### Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Ушаровой С. А. посвящена актуальной современной проблеме – окклюзии ретинальных вен. Нарушение кровообращения в венозных сосудах сетчатки является одной из причин слабовидения и слепоты лиц не только пожилого, но и среднего возраста. Высокая распространенность данной патологии обусловлена ростом сердечно-сосудистых заболеваний, которые зачастую лежат в основе патогенеза ретинальной венозной окклюзии.

Для увеличения скорости диагностики, качества оказания медицинской помощи, а также для улучшения точности формирования прогноза как системных, так и локальных сосудистых нарушений тенденции развития науки и медицины направлены на выявления ранее не используемых лабораторных маркеров патологического процесса. Сосудистые нарушения, вне зависимости от локализации, вызывают воспалительные и ишемические процессы в прилежащих тканях, которые в свою очередь приводят к изменению уровня ряда биологических молекул, являющихся биомаркерами данных состояний.

Одними из наиболее актуальных на сегодняшний день биомаркеров различных сосудистых заболеваний являются микроРНК. Уже доказано, что



данные короткие некодирующие РНК изменяются при таких системных сосудистых катастрофах как ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, острый инфаркт миокарда и кризовое течение гипертонической болезни. А также при офтальмологических заболеваниях, в основе которых лежат сосудистые нарушения: возрастная макулярная дегенерация, диабетическая ретинопатия и первичная открытоугольная глаукома.

К другим биологическим маркерам, которые изменяются при нарушениях кровообращения разной локализации, относят белки теплового шока, а также белки семейства S100A. Уровень стресс-белков или белков теплового шока изменяется при прогрессировании атеросклероза, вазоспазме разной локализации, повреждении ретинальной ткани, а также у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. А изменение уровня белков семейства S100A наблюдается при неспецифическом воспалении различной этиологии, возникающем практически во всех структурах глаза. Несмотря на достаточное количество исследований, направленных на изучение роли упомянутых биомаркеров при различных сосудистых заболеваниях, данные об определении их уровня при окклюзионных поражениях сосудов сетчатки весьма немногочисленны.

Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Ушаровой С.А. "Окклюзии вен сетчатки: молекулярные основы патогенеза и особенности клинического течения» актуально, имеет научно-практическое значения.

### **Степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций работы подтверждается достаточным объемом клинического материала, включающего результаты обследования 110 пациентов (110 глаз),



спланированным протоколом исследования, который включил большой объем современных методов обследования, в число которых входят оптическая когерентная томография, микропериметрия, ПЦР-диагностика, а также протеомное исследование. 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. Приложенные таблицы и рисунки детально иллюстрируют ход исследования и подтверждают логику формирования выводов и заключения автора.

Содержание диссертационной работы полностью отражено в 5 печатных работ, из них 3 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и в международных базах данных и системах цитирования – SCOPUS. Основные положения диссертационного исследования доложены в виде научных докладов на X, XI конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (г. Москва, 2019-2020 гг.), IV, V, VI, VII научно-практической конференции молодых ученых кафедры офтальмологии РМАНПО (г. Москва, 2019-2022 гг.).

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертационная работа Ушаровой С. А. соответствует плану научно-исследовательской работы ФГБОУ ДПО РМАНПО. Достоверность положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным объемом клинического материала (110 глаз), использованием современных методов офтальмологической и лабораторной диагностики, а также корректными методами математической статистики.



Научная новизна результатов, изложенных в диссертационной работе, состоит в том, что Ушаровой С.А. впервые выявлена корреляция между развитием окклюзии вен сетчатки и изменением уровня miR-155, miR-21, miR-126 в сыворотке крови и белков S100-A6, S100-A8, S100-A9, мезотелина и бета-2-микроглобулина в слезной жидкости. Диссертантом доказано отсутствие взаимосвязей между локализацией, типом ретинальной венозной окклюзии и уровнем изучаемых в работе молекул. Также выявлено, что изменение зрительных функций во временном интервале полугода после острой ретинальной венозной окклюзии не связана с уровнем исследуемых микроРНК в крови и белков в слезной жидкости. Кроме того, установлено статистически значимое уменьшение всех показателей микроРНК в крови в течение полугода.

Использование протеомного анализа и ПЦР-исследования позволит давать оценку прогностических перспектив у пациентов с уже установленным диагнозом ретинальной венозной окклюзии.

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

Диссертация написана по общепринятому плану, изложена на 113 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 40 таблицами и 48 рисунками. Список литературы включает 151 источник: 33 отечественных и 118 зарубежных.

Во введении автор формулирует цель и задачи исследования. Представленная цель работы адекватна теме диссертации, а поставленные задачи обеспечивают ее реализацию. Кроме того, во введении описана актуальность и степень разработанности темы, выбранной для диссертационного исследования.



В обзоре литературы подробно описан этиопатогенез ретинальной венозной окклюзии, современные аспекты эпидемиологии, особенности клинического течения и наиболее частые и грозные осложнения. Отдельное внимание уделено обзору наиболее актуальных исследований, посвященных микроРНК, белкам теплового шока, а также белкам семейства S100A.

Особенности клинического материала и методов исследования описаны в главе "Материал и методы". В этой главе отображена общая клиническая характеристика пациентов, анализируемых факторов риска, методов диагностики, а также техника проведения протеомного анализа, ПЦР-исследования, приведена характеристика статистических методов обработки данных.

Третья глава содержит результаты собственных исследований. В данной главе описана взаимосвязь уровня микроРНК в крови, белков в слезной жидкости и особенностей клинического течения ретинальной венозной окклюзии, осуществляется поиск корреляции между уровнями изучаемых биомаркеров и динамикой зрительных функций пациентов с ретинальной венозной окклюзией. Также произведена оценка динамики уровня микроРНК во временном интервале полугода у пациентов с разными типами окклюзии вен сетчатки, формулируются основные факторы риска неблагоприятного течения ОВС.

В главе "Заключение" автор подводит итог выполненной работы, обобщает данные, полученные в ходе исследования.

Выводы и 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.

В процессе оппонирования диссертационного исследования возникли следующие вопросы, требующие пояснения:



1. Доступно ли в рутинной практике исследование экспрессии микроРНК методом ПЦР? Какое количество времени занимает получение результата?
2. Какие перспективы дальнейшего изучения показателей белков семейства S100A Вы видите?

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

### **Общие замечания по диссертационной работе и автореферату**

Принципиальных замечаний в процессе ознакомления с диссертационной работой не возникло.

### **Заключение**

Диссертация Ушаровой Светланы Александровны "Окклюзии вен сетчатки: молекулярные основы патогенеза и особенности клинического течения" является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи – изучение взаимосвязи уровней ряда биомаркеров и течения патологического процесса при окклюзии ретинальных вен, а также прогнозирование функциональных исходов заболевания.

По актуальности, глубине и объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Ушаровой Светланы Александровны полностью соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 ( в ред. Постановлений Правительства РФ от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание



