

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

старшего научного сотрудника, кандидата медицинских наук Исмаиловой Диляры Султанмуратовны на диссертационную работу Тороповой Ольги Сергеевны "Прогнозирование эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии (клинико-генетическое исследование)", представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Сложности в диагностике и определении клинической формы эндокринной офтальмопатии, выбор наиболее оптимального метода лечения до настоящего времени остаются актуальной проблемой, что свидетельствует о необходимости усовершенствования алгоритма диагностики и лечения данной патологии. Использование глюкокортикоидов в лечении больных эндокринной офтальмопатии в ряде случаев неэффективно и приводит к формированию стероидорезистентных форм заболевания. На сегодняшний день вопрос эффективности и причины формирования резистентности к глюкокортикоидной терапии у пациентов эндокринной офтальмопатии до конца не изучены.

В последнее время наряду с клиническими особенностями, отсутствие эффекта от стероидной терапии связывают с индивидуальными генетическими особенностями, представленными полиморфными участками генов белков, участвующих в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных препаратов. Наряду с генетическими факторами, влияющими на глюкокортикоидный ответ, в литературе имеются сведения, указывающие на роль микроРНК в развитии эндокринной офтальмопатии и формировании стероидорезистентности.

Использование в клинической практике фармакогенетических и эпигенетических методов диагностики, а также недостаточное количество работ по данной тематике представляет интерес для изучения влияния полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора и цитохрома P450, уровня экспрессии микроРНК на эффективность и резистентность к

глюкокортикоидам на российской популяции больных различными клиническими формами эндокринной офтальмопатии, уточнив показания к назначению стероидной терапии, разработав индивидуальный алгоритм ведения и лечения пациентов эндокринной офтальмопатии, сократив частоту нежелательных побочных реакций и улучшив качество жизни пациента.

В связи с вышесказанным диссертационную работу Тороповой Ольги Сергеевны следует считать актуальной, имеющей научно-практическое значения.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели, задачам исследования и подтверждаются полученными результатами. Достаточный клинический материал (75 пациентов, 150 орбит), корректные методы математической статистики обеспечили достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций.

По настоящей теме опубликовано 6 научных работ, из них 3 - в печатных изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования РФ и 2 - в международных базах данных и системах цитирования SCOPUS. Подана заявка на патент "Способ диагностики липогенного варианта отечного экзофтальма" №2021123794 от 10.08.2021 г.

Основные положения и результаты научного исследования представлены на всероссийских конференциях с международным участием: XVII Всероссийская школа офтальмолога (Москва, 2018 г.), XV Всероссийская научно-практическая конференция «Федоровские чтения – 2018» (Москва, 2018 г.), IV Научно-практическая конференция молодых ученых по офтальмологии (Москва, 2019 г.), XVI Всероссийская научно-практическая конференция «Федоровские чтения – 2019» (Москва, 2019 г.), XI Научно-практическая конференция молодых ученых с международным

участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2020 г.), VI Ежегодный Московский конгресс «Вотчаловские чтения» (Москва, 2020 г.), XII Съезд общества офтальмологов России (Москва, 2020 г.).

Научная новизна диссертации и значимость полученных результатов для практики

Диссертационная работа Тороповой О. С. выполнена на современном научно-методическом уровне. Автором получены новые данные: доказано отсутствие влияния генотипа полиморфных маркеров rs6190 гена NR3C1, C>T intron 6 rs35599367 гена CYP3A4, A6986G гена CYP3A5 на формирование резистентности к глюкокортикоидам у больных эндокринной офтальмопатией, что определяет нецелесообразность их использования в качестве биомаркера прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии. Впервые доказано влияние повышенного уровня экспрессии микроРНК-146а и микроРНК155 в плазме крови на формирование негативного ответа на глюкокортикоидную терапию у больных эндокринной офтальмопатией.

Результаты диссертационного исследования имеют научно-практическое значение. Автором выделены клинико-диагностические критерии (клиническая форма эндокринной офтальмопатии, длительность анамнеза, повышенный уровень экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови), позволяющие использовать их в качестве критериев прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии у больных эндокринной офтальмопатией. Использование полученных результатов в практическом здравоохранении позволит повысить качество диагностики и лечения пациентов разными клиническими формами эндокринной офтальмопатии, снизив частоту возможных побочных эффектов от глюкокортикоидной терапии.

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику Московского городского офтальмологического центра ГБУЗ ГКБ им. С. П. Боткина ДЗ г. Москвы. Основные научные положения

диссертационной работы используются в научно-педагогической работе кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

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

Диссертация написана по общепринятому плану, изложена на 100 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 29 таблицами, 23 рисунками. Список литературы включает 152 источника: 25 отечественных и 127 зарубежных.

Во введении автор формулирует цель и задачи исследования. Представленная цель работы адекватна теме диссертации, а поставленные задачи обеспечивают ее реализацию. В обзоре литературы подробно освещены классификация, клинические особенности и методы лечения больных эндокринной офтальмопатии. Приведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы о возможных критериях, влияющих на формирование резистентности к глюкокортикоидам у больных эндокринной офтальмопатией. Представлены сведения о влиянии полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора NR3C1 и цитохрома P450, микроРНК-146a и микроРНК-155 на глюкокортикоидный ответ у пациентов эндокринной офтальмопатией. Глава "Материал и методы" включает подробное описание клинического материала. Помимо офтальмологических методов исследования использованы современные высокотехнологические методы диагностики (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени). Третья глава содержит результаты собственного исследования и их обсуждение. Автором определены клинико-генетические критерии прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии. Приводятся клинические примеры, отражающие основные результаты работы. В главе "Заключение" автор

подводит итог результатам работы, определяя возможности персонализированного применения клинико-генетических критериев эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии.

Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, соответствуют задачам исследования, полностью отражая основные научные положения и результаты проведенного исследования.

Принципиальных замечаний по оформлению диссертационной работы нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата в полной мере отражает основные положения диссертационной работы.

Список замечаний по диссертации и автореферату

Принципиальных замечаний в процессе ознакомления с диссертационной работой не возникло. В порядке дискуссии к диссертанту возникли следующие вопросы:

1. Чем отличается миогенный вариант отечного экзофтальма от эндокринной миопатии?
2. Какие критерии эффективности учитывались при анализе данных?

Заключение

Диссертация Тороповой Ольги Сергеевны "Прогнозирование эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии (клинико-генетическое исследование)" является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющих практическое значение для офтальмологии – прогнозирование эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии.

По актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Тороповой Ольги Сергеевны 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 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539), предъявляемым 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:

Старший научный сотрудник
отдела орбитальной и глазной
реконструктивно-пластической хирургии
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт глазных болезней»
кандидат медицинских наук
(3.1.5. - Офтальмология)

Д. С. Исмаилова

«Заверяю»

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



М. Н. Иванов

" 25 " апреля 2022 года

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Адрес: 119021, Россолимо ул., д. 11А, Москва, Россия
Телефон: +7(499) 409-04-69
E-mail: info@eyeacademy.ru
Сайт: www.niigb.ru