

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора Саакян Светланы Ваговны 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**

Эндокринная офтальмопатия – системное мультифакторное заболевание, в основе которого лежит прогрессирующее аутоиммунное воспаление мягких тканей орбиты. Как правило, при тяжелом течении и отсутствии лечения приводит к потере зрительных функций вплоть до слепоты и, как следствие, инвалидизации пациента. Регресс клинических признаков данного заболевания связан, главным образом, с широким применением глюкокортикоидов в качестве патогенетической терапии.

Несмотря на многолетний опыт применения различных методик глюкокортикоидной терапии у больных эндокринной офтальмопатией, эффективность их применения неодинакова. Известно, что больные с истиннорефрактерными формами не отвечают на данный вид лечения, приводя к формированию стероидоустойчивых форм эндокринной офтальмопатии. На сегодняшний день причины формирования негативного глюкокортикоидного ответа у больных эндокринной офтальмопатией остаются дискуссионными. Имеются сведения о том, что одной из причин неэффективного лечения глюкокортикоидами многих аутоиммунных заболеваний может быть наличие полиморфизма генов глюкокортикоидного рецептора NR3C1 и ферментов системы цитохрома P450, участвующих в метаболизме глюкокортикоидов.



Наряду с генетическими факторами, в литературе имеются сведения о роли эпигенетических факторов регуляции глюкокортикоидного ответа. Речь идет о молекулах микроРНК, которые регулируют процессы пролиферации, дифференцировки клеток и их апоптоз.

Широкое внедрение молекулярно-генетических и эпигенетических методов исследования, единичные и противоречивые данные литературы представляют актуальным исследование в данном направлении. Определение критериев эффективности глюкокортикоидной терапии у пациентов разными клиническими формами эндокринной офтальмопатии позволит разработать персонализированный алгоритм ведения и лечения больных данной патологии.

В связи с вышесказанным диссертационную работу Тороповой Ольги Сергеевны, посвященную проблеме прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии на основе клинико-генетического тестирования, следует считать актуальной, имеющей как научное, так и практическое значения.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений, что подтверждается высоким уровнем методологического подхода, включая генотипирование по полиморфизму гена глюкокортикоидного рецептора и цитохрома P450, оценку уровня экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови с использованием высокотехнологичного диагностического оборудования.

В диссертации представлен достаточный объем клинического материала. Всего обследовано 75 человек (150 орбит) разными клиническими формами эндокринной офтальмопатии. Наряду с классическим офтальмологическим обследованием применялись и



специфические методы: эхография мягких тканей орбиты, эхобиометрия и компьютерная томография орбит, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени для определения носительства генотипов полиморфизма rs6190 гена *NR3C1*, C>T intron 6 rs35599367 гена *CYP3A4*, A6986G гена *CYP3A5*, уровня экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови, что позволило автору определить клинико-диагностические критерии прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии.

Достоверность полученных результатов обусловлена большой выборкой, корректным анализом клинического материала и статистической обработкой полученных данных с применением современных методов сбора и обработки данных. Полученные автором данные сопоставимы с известными работами по данной проблеме как в российских, так и зарубежных исследованиях.

Выводы диссертационной работы закономерно вытекают из основных научных положений, соответствуют цели и поставленным задачам исследования.

Основные положения диссертации отражены в 6 научных работах, из них 3 - в печатных изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и 2 - в международных базах данных и системах цитирования SCOPUS.

Материалы диссертации апробированы и неоднократно представлялись на российских научных конференциях.

Практическая значимость результатов, полученных при выполнении диссертационного исследования, подчеркивается поданной заявкой на патент "Способ диагностики липогенного варианта отечного экзофтальма" №2021123794 от 10.08.2021 г.



## **Научная новизна исследований**

Научная новизна работы не вызывает сомнений, поскольку на основании фармакогенетического тестирования автором 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.

По результатам эпигенетического тестирования впервые доказано влияние повышенного уровня экспрессии микроРНК-146а и микроРНК155 в плазме крови на формирование негативного ответа на глюкокортикоидную терапию у больных эндокринной офтальмопатией.

Автором установлено, что критериями прогноза эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии являются клиническая форма и длительность анамнеза заболевания, повышенные уровни экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови.

### **Значимость полученных результатов для практики**

Внедрение в клиническую практику клинико-диагностических критериев позволит сформулировать показания для назначения глюкокортикоидной терапии пациентам с разными клиническими формами эндокринной офтальмопатии, сократив число нежелательных побочных реакций и осложнений от ее проведения.

В результате проведенного диссертационного исследования получены достоверные данные, обосновывающие необходимость выделения клинических форм (отечный экзофтальм и эндокринная миопатия) эндокринной офтальмопатии, определения длительности анамнеза заболевания, а также уровня экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови до начала проведения глюкокортикоидной терапии.



Автором выделена группа критериев – клинические (клиническая форма эндокринной офтальмопатии, длительность анамнеза) и диагностические (повышенный уровень экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови), позволяющие использовать их в практической офтальмологии в качестве критериев прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии больных эндокринной офтальмопатией.

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

Диссертационная работа Тороповой Ольги Сергеевны построена по традиционному плану, изложена на 100 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных клинических исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 152 источника: 25 отечественных и 127 зарубежных. Работа иллюстрирована 29 таблицами, 23 рисунками.

Во введении диссертант отражает проблему формирования резистентности к глюкокортикоидной терапии у больных эндокринной офтальмопатией. Тема работы актуальна, полностью соответствует цели и поставленным задачам, способствующим решению данной проблемы.

В обзоре литературы приведен подробный анализ клинических форм и особенностей глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии. Достаточно подробно представлены сведения о роли генетических и эпигенетических особенностей индивидуума на формирование глюкокортикоидного ответа у больных аутоиммунными заболеваниями, в частности эндокринной офтальмопатии.

Во второй главе содержатся полные сведения о клиническом материале и методах исследования. Наряду с классическим офтальмологическим обследованием, применялись высокотехнологические методы диагностики



(полимеразная цепная реакция в режиме реального времени для генотипирования по полиморфизму гена NR3C1, CYP3A4, CYP3A5, а также определения уровня экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155).

В главе "Результаты собственных исследований и их обсуждение" представлен подробный анализ клинических особенностей разных форм эндокринной офтальмопатии с учетом длительности заболевания, изучена эффективность глюкокортикоидной терапии в соответствии с анамнезом заболевания. Проведен анализ частоты встречаемости полиморфных маркеров гена глюкокортикоидного рецептора NR3C1 и цитохрома P450, уровня экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови и их влияния на формирование резистентности к глюкокортикоидам у больных эндокринной офтальмопатией.

Полученные результаты позволили выделить основные клинико-диагностические критерии (клиническая форма, длительность анамнеза заболевания, повышенный уровень экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови) для прогноза эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии. Результаты исследования соответствуют поставленным задачам, а сделанные выводы представляются обоснованными.

В главе "Заключение" автор подводит итог результатам выполненного исследования, что демонстрирует способность автора к анализу и высокую логику изложения материала.

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

Содержание автореферата соответствует тексту диссертации, полноценно отражены актуальность темы диссертационного исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные результаты и их обсуждение, а также выводы и практические рекомендации.



Содержание автореферата в полной мере отражает основные положения диссертационной работы.

### **Список замечаний по диссертации и автореферату**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Однако в качестве дискуссии по данной работе возникли следующие вопросы:

1. Уточните подробнее зависимость эффективности лечения от длительности анамнеза, и какие оптимальные сроки начала лечения при разных формах ЭОП?
2. Чем Вы объясните такую частоту распространенности гомозиготных генотипов полиморфизма генов NR3C1 и CYP450?

### **Заключение**

Диссертация Тороповой Ольги Сергеевны "Прогнозирование эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии (клинико-генетическое исследование)" является законченной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение в офтальмологии - выделение клинико-диагностических критериев прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии.

По актуальности, глубине и объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости 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



