

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук Шеремет Наталии Леонидовны 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**

В общемировом масштабе проблема окклюзии вен сетчатки продолжает сохранять свою актуальность. На сегодняшний день ретинальная венозная окклюзия является одним из наиболее часто встречающихся сосудистых заболеваний глаза. Кроме того, наблюдается омоложение этой патологии и, по последним данным, средний возраст пациентов колеблется в районе 65 лет. Острая социальная значимость проблемы обусловлена возможностью инвалидизации пациентов в результате этой патологии. Ретинальная венозная окклюзия являются второй по частоте причиной значительного снижения остроты зрения вследствие васкулярной патологии глазного дна после диабетической ретинопатии.

Несмотря на достаточно быстрые темпы развития диагностики и лечения сосудистых заболеваний органа зрения в последние десятилетия, раннее обнаружение проблемы, а также формирование прогностических перспектив зачастую является весьма непростой задачей. В связи с этим внимание медицинского сообщества в настоящее время направлено на поиск дополнительных биомаркеров, которые позволят улучшить качество и сократить время диагностики, а также более точно определять прогноз течения заболевания.



Широкую распространенность среди маркеров различных заболеваний приобретают микроРНК. МикроРНК – некодирующие молекулы РНК, открытые в конце XX века, на сегодняшний день рассматриваются в качестве одних их наиболее современных и актуальных молекулярных биомаркеров сосудистых заболеваний, что обуславливает значимость определения уровня данных биомолекул при ретинальной венозной окклюзии.

Доказано, что все процессы, протекающие в сосудистой системе глаза наиболее полно отражаются в слезной жидкости. Существует достаточное количество исследований, в которых изучалась роль тех или иных компонентов, определяемых в слезе. Однако информация о работах, в которых выполнялся полный протеомный состав слезы при окклюзии вен сетчатки, весьма немногочисленна, что подчеркивает перспективность выполненного исследования.

С целью поиска циркулирующих микроРНК и изучения белкового состава слезы применялись такие актуальные диагностические методы как ПЦР-исследование и протеомный анализ. В рамках диссертационной работы использовались современные офтальмологические методы обследования: ОКТ, в том числе в ангио-режиме, и микропериметрия.

В связи с вышесказанным диссертационную работу Ушаровой Светланы Александровны, посвященную изучению роли молекулярных механизмов и особенностей клинического течения окклюзии вен сетчатки, следует рассматривать в качестве актуального исследования, имеющего как научное, так и практическое значение.



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

Научные положения, выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели, задачам исследования и подтверждаются полученными результатами. Обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объемом клинического материала, включающего результаты обследования 110 пациентов, грамотно спланированным протоколом исследования, включившего большой объем современных методов исследования, в том числе спектральную оптическую когерентную томографию, оптическую когерентную томографию в ангио-режиме, микропериметрию.

С целью поиска циркулирующих микроРНК и изучения белкового состава слезы применялись такие актуальные диагностические методы как ПЦР-исследование и протеомный анализ.

Полученные в ходе исследовательской работы результаты проанализированы с использованием адекватно подобранных и примененных современных методов статистического анализа.

По теме диссертационной работы опубликовано 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 диссертации доложены и обсуждены 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.).



## **Научная новизна исследований**

Полученные в результате проведенных исследований данные дополняют современные представления о диагностике и прогнозировании ретиальной венозной окклюзии. Ценность и новизна научной работы состоит в том, что сформулирована научная идея использования значений уровня определенных микроРНК и белковых молекул для повышения точности диагностики и построения прогноза течения.

В результате проведенного исследования была впервые обнаружена корреляция между развитием окклюзии вен сетчатки и изменением уровня miR-155, miR-21, miR-126 в крови и белков S100-A6, S100-A8, S100-A9, мезотелина и бета-2-микроглобулина в слезной жидкости. Автором было установлено статистически значимое уменьшение показателей miR-126 и miR-21 в крови при неишемической окклюзии вен сетчатки и miR-155, miR-21, miR-126 в крови при ишемическом типе окклюзии во временном интервале 6 месяцев по мере стихания патологического процесса.

## **Значимость полученных результатов для практики**

Практическая ценность результатов диссертационной работы заключается в том, что выявленная взаимосвязь между уровнями miR-155, miR-21, miR-126 в крови, белков S100-A6, S100-A8, S100-A9, мезотелина и бета-2-микроглобулина в слезе и наличием ретиальной венозной окклюзии дает возможность применять вышеупомянутые молекулы как диагностические маркеры данного заболевания.

Динамическая изменчивость значений miR-155, miR-21, miR-126 в крови во временном интервале полгода позволяет более точно определять прогноз течения патологического процесса, а также давать оценку степени его активности.



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

Диссертационная работа Ушаровой С.А. построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 151 источника: 33 отечественных и 118 зарубежных. Диссертация изложена на 113 страницах печатного текста, иллюстрирована 40 таблицами и 48 рисунками.

Во введении диссертант приводит обоснование актуальности проведенного научного исследования, степень разработанности темы диссертации, а также четко формулирует цель и задачи работы.

В первой главе описаны современные особенности эпидемиологии окклюзии ретинальных вен, этиология, патогенез, а также наиболее распространенные осложнения. Изложены основные роли изучаемых микроРНК, белков теплового шока и белков семейства S100A при системных и локальных сосудистых катастрофах, а также при различных офтальмологических заболеваниях.

Описание клинического материала и методов приводится во второй главе. Отображена как общая клиническая характеристика пациентов, использованных методов офтальмологической диагностики, техника и особенности проведения молекулярных исследований, так и подробная характеристика статистических методов, полностью соответствующая материалу и задачам исследования.

Третья глава, где представлены результаты собственных исследований, состоит из 4 подглав, которые отвечают на основные задачи исследования. Первая подглава содержит информацию о наличии взаимосвязи между особенностями клинического течения ретинальной венозной окклюзии и уровнями изучаемых молекул. Во второй подглаве описаны факторы, которые



оказывают определяющее влияние на остроту зрения пациентов с ретинальной венозной окклюзией, а также установлено отсутствие взаимосвязи между уровнями изучаемых молекул и остротой зрения пациентов. В третьей подглаве отражен анализ динамики показателей микроРНК во временном интервале 6 месяцев у пациентов с разными типами ретинальной венозной окклюзии. Четвертая подглава содержит представление основных факторов риска негативных прогностических перспектив ретинальной венозной окклюзии.

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

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из основных положений работы, отражают основные результаты выполненного исследования, полностью соответствуют поставленным задачам.

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

Содержание автореферата соответствует тексту диссертации, в нем 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 возникли следующие вопросы:

1. Согласно общемировой статистике, поражение ветвей центральной вены сетчатки (ЦВС) встречается практически в 5 раз чаще, чем



окклюзия ЦВС. В выборке диссертанта из 80 пациентов наблюдается другая тенденция: окклюзия ветвей ЦВС выявлена в 21% случаев, окклюзия ЦВС - в 79%. Как Вы можете объяснить такое соотношение?

2. 39% пациентов в выборке диссертанта приходится на возраст достаточно молодой для сосудистой патологии возраст 45-59 лет. Анализировали ли Вы данные протеомного исследования и микроРНК у пациентов в различных возрастных группах? Были ли получены статистически значимые различия?

3. При обработке данных протеомного исследования, в котором производилось выделение суммарно более 700 разновидностей белков, были выявлены два дополнительных белка со статистически значимыми различиями между двумя сравниваемыми группами, определение которых не входило в задачи исследования: белок мезотелин («Mesothelin») и компонент главного комплекса гистосовместимости  $\beta_2$ -микроглобулин («Beta-2-microglobulin»). Были ли описаны ранее подобные изменения при сосудистой патологии? Как Вы можете объяснить такие изменения?

### **Заключение**

Диссертация Ушаровой Светланы Александровны "Окклюзии вен сетчатки: молекулярные основы патогенеза и особенности клинического течения" является законченной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение в офтальмологии.

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 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

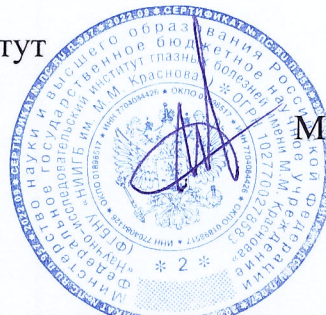
Главный научный сотрудник  
отдела патологии сетчатки и зрительного нерва  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
глазных болезней имени М. М. Краснова»  
доктор медицинских наук (3.1.5. Офтальмология)

Н.Л. Шеремет

" 02 " ноября 2022 года

Подпись доктора медицинских наук Шеремет Наталии Николаевны заверяю

Ученый секретарь  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
глазных болезней имени М. М. Краснова»  
доктор медицинских наук



М.Н. Иванов

" " \_\_\_\_\_ 2022 года

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»  
Юридический и почтовый адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11 корпус А и Б

Тел.: +7(499) 110-45-45

e-mail: [info@eyeacademy.ru](mailto:info@eyeacademy.ru)

Сайт в интернете: <http://www.niigb.ru>