

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор ФГБУ  
«НМИЦ ГБ им. Гельмгольца»  
Минздрава России, д.м.н.,  
академик РАН



*В.В. Нероев*

*«17» декабря* 2021 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца" Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Абрамовой Ольги Игоревны на тему «Возрастная макулярная дегенерация: особенности морфогенеза и клинического течения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки)

#### **Актуальность темы выполненной работы**

Актуальность темы диссертационного исследования, выполненного Абрамовой О.И., не вызывает сомнения и обусловлена тем, что возрастная макулярная дегенерация является одной из ведущих причин центральной слепоты и слабовидения населения в развитых странах. В России, по разным данным, этой патологией страдают от 14 до 46% лиц старше 65 лет, и в ближайшие годы прогнозируется дальнейшее увеличение заболеваемости, при этом, отмечается увеличение вовлеченности лиц среднего возраста, что нередко приводит к инвалидизации трудоспособного населения. Степень распространенности, медико-социальная значимость и влияние на здоровье и качество жизни возрастной макулопатии позволяют оценивать совершенствование лабораторных методов, а именно выявление генетических факторов предрасположенности к ее развитию и тяжелому течению, как актуальную проблему современной офтальмологии.

В настоящее время известно от 33 до 50 генов, полиморфизмы которых могут быть ответственны за развитие возрастной макулопатии, но высоко достоверная ассоциация установлена лишь для некоторых из них. Несмотря на то, что возраст является ведущим фактором риска развития данной патологии, ни один из изученных генов не относится к регуляторам или маркерам процессов старения организма. В качестве одного из молекулярных признаков старения в 2013 López-Otín et. al. было предложено прогрессирующее укорочение теломер. Установлено, что теломеры укорачиваются постепенно при каждом делении в течение всей жизни клетки, приводя к критически коротким теломерам, что в конечном итоге нарушает регенеративную способность тканей. 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.

Несмотря на развитие современной науки и внедрение в офтальмологическую практику новейших диагностических методов, патогенетические механизмы развития ВМД не разрешены и требуют дальнейшего изучения факторов риска, особенностей течения, профилактики и лечения данного заболевания в разных возрастных группах пациентов. Это определяет остроту проблемы, обосновывает актуальность диссертационной работы Абрамовой О.И. и соответствует уровню задач, решаемых в кандидатских диссертациях.

#### **Связь работы с основным научным планом отрасли**

Диссертация «Возрастная макулярная дегенерация: особенности морфогенеза и клинического течения» выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России.

### **Научная и практическая ценность диссертации**

Научная и практическая значимость работы обоснована тем, что в ходе исследования был выявлен один из маркеров раннего старения у пациентов, страдающих возрастной макулярной дегенерацией, выражающийся в укорочении теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы по сравнению с группой контроля. Также впервые доказано влияние полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 на риск развития данной патологии в популяции Российской Федерации. Практическая значимость результатов диссертационной работы заключается в том, что выявленная взаимосвязь полиморфного локуса rs12778366 SIRT1 и длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы с риском развития возрастной макулопатии и ее течением позволяет прогнозировать риск развития данной патологии на доклиническом этапе развития, способствовать разработке новых стратегий лечения в соответствии с особенностями клинического течения. Применение генетического скрининга у лиц из группы риска позволит своевременно проводить профилактические мероприятия, а также персонализировать мониторинг. Практическая значимость результатов, полученных при осуществлении диссертационного исследования, подчеркивается поданной заявкой на патент «Способ определения риска развития возрастной макулярной дегенерации и подбор препарата для лечения» №2021124419 от 17.08.21.

Представленная диссертационная работа соответствует шифру специальности 3.1.5. Офтальмология (Медицинские науки) и областям исследования: п. 1 «Разработка новых и усовершенствование известных методов обследования органа зрения и его придатков, методов диагностики различных заболеваний». Тема работы, использованные методы и материалы, полученные результаты и их обсуждение, выводы и практические рекомендации соответствуют специальности 3.1.5. Офтальмология (Медицинские науки).

## **Значимость полученных соискателем результатов для развития офтальмологии**

Теоретическая значимость диссертационного исследования Абрамовой О.И. определяется тем, что полученные результаты указывают на необходимость дальнейшего изучения выявленных маркеров и их корреляции с другими генетическими факторами риска возрастной макулярной дегенерации. Углубленное изучение генетических маркеров, может явиться предпосылкой успехов в развитии профилактического направления в офтальмологии: доклинического выявления группы риска развития данной патологии, персонализированному подходу к мониторингу таких пациентов, своевременному оказанию профилактической и лечебной помощи.

Практическая значимость исследования обусловлена выявлением таких маркеров, как генотип TC полиморфизма rs12778366 гена SIRT1, укорочение длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы, обладающих диагностической ценностью в отношении выявления пациентов с высоким риском развития возрастной макулопатии и тяжелой степенью ее течения. По результатам исследования разработан и обоснован клинко-лабораторный подход к выявлению группы высокого риска развития данной патологии, а также предложен персонализированный способ подхода к лечению влажной формы возрастной макулярной дегенерации препаратом афлиберцепт.

Сформулированные цель, задачи, научные положения и практические рекомендации работы обоснованы и подтверждаются материалами диссертации. Выводы соответствуют поставленным задачам диссертационной работы. Достоверность результатов исследований обеспечена глубокой проработкой литературных источников, как отечественных, так и иностранных, посвященных изучаемой проблеме, применением совокупности современных методов соответственно цели, задачам и логике исследования, качественным анализом исходных данных,

объемом выборки обследованных лиц. В работе использованы результаты обследования 210 пациентов (306 глаз), из которых 140 пациентам был установлен диагноз возрастной макулярной дегенерации, а 70 пациентов без патологических изменений центральной зоны сетчатки составили группу контроля. В ходе работы был проведен анализ связей между морфологическими изменениями на глазном дне, полиморфизмом rs12778366 гена SIRT1 и длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы, а также собранных анамнестических данных о сопутствующих заболеваниях и факторах риска. Для анализа возрастных морфогенетических особенностей 96 пациентов с возрастной макулярной дегенерацией были распределены на среднюю, пожилую и старческую возрастные группы согласно классификации ВОЗ (2016г). Анализ ассоциации генетических особенностей и тяжести течения возрастной макулопатии глаза 96 пациентов основной группы были распределены на легкую, среднюю и тяжелую степень тяжести согласно классификации AREDS. Лечение препаратом афлиберцепт проводилось 44 пациентам основной группы, которое заключалось в проведении загрузочных инъекций препарата по фиксированной схеме (три инъекции с интервалом в 1 месяц).

Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 3 от 19.02.2019). У всех участников получено информированное согласие перед началом исследования.

Достоверность полученных данных не вызывает сомнений. По теме диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, из них 4 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, и в международных базах данных и системах цитирования SCOPUS. В опубликованных работах в полной мере изложены основные положения диссертации. 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.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационного исследования рекомендуется использовать в практической деятельности отделений офтальмологии, а также в учебном процессе на занятиях с ординаторами, аспирантами, врачами офтальмологами, в материале лекций и семинаров по специальности «Офтальмология».

Результаты исследований, полученные при выполнении диссертации, следует опубликовать в виде методических рекомендаций для использования в практической деятельности специалистами офтальмологами.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику Московского офтальмологического центра ДЗМ ГБУЗ им. С. П. Боткина. Результаты научных исследований включены в раздел №9 «Заболевания сетчатки» основной профессиональной образовательной программы высшего образования – программа подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.59 Офтальмология, в учебные планы циклов повышения квалификации врачей-офтальмологов кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний по дизайну и существу диссертационного исследования Абрамовой Ольги Игоревны, нет. В работе имеются единичные стилистические погрешности, которые не влияют на научную ценность проведенного исследования.

### **Заключение**

Диссертация Абрамовой Ольги Игоревны «Возрастная макулярная дегенерация: особенности морфогенеза и клинического течения» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная задача, имеющая

существенное значение для клинической медицины и клинической офтальмологии, направленная на совершенствование методов ранней диагностики и прогноза течения возрастной макулопатии с целью персонализированного подхода к наблюдению и лечению пациентов.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа 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).

Отзыв на диссертацию Абрамовой О.И. обсужден и утвержден на заседании Экспертной комиссии Ученого совета ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Протокол № 11 от 14.12.2021 г.)

Доктор медицинских наук  
Старший научный сотрудник  
Отдела клинической физиологии  
зрения им.С.В.Кравкова  
ФГБУ «НМИЦ ГБ им.Гельмгольца»  
Минздрава России

Отзыв заверяю Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ ГБ им.Гельмгольца»  
Минздрава России



И.В.Зольникова

Е.Н.Орлова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца».

105062, г. Москва, ул. Садовая – Черногрязская, д. 14/19.

Тел. +7(495)623-41-61; Факс (495)632-95-89;

e-mail:info@igb.ru; http://www.igb.ru