

стероидов при некоторых аутоиммунных заболеваниях, в том числе и при эндокринной офтальмопатии, считают индивидуальные генетические особенности, обусловленные наличием полиморфизма генов глюкокортикоидного рецептора NR3C1 и ферментов системы цитохрома P450, участвующих в метаболизме глюкокортикоидов. В последнее время в литературе также появляются сведения о роли эпигенетических механизмов в регуляции глюкокортикоидного ответа. Это относится, главным образом, к молекулам микроРНК, которые регулируют процессы пролиферации, дифференцировки клеток и их апоптоз. В литературе недостаточно количество работ, посвященных изучению роли генетических и эпигенетических механизмов в формировании отрицательного глюкокортикоидного ответа у больных эндокринной офтальмопатией.

В связи с вышеизложенным, актуальность темы диссертационной работы Тороповой О.С. не вызывает сомнений, поскольку обусловлена поиском новых диагностических критериев эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии.

Научная и практическая ценность диссертации

В диссертационной работе 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. Также доказано, что повышение уровня экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови является свидетельством негативного ответа на глюкокортикоидную терапию у больных эндокринной офтальмопатией и может быть использовано для составления прогноза развития нежелательных побочных эффектов и определения тактики лечения пациентов с повышенным уровнем экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови.

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.

Практическая ценность диссертационной работы заключается в том, что выделена группа критериев - клинические (клиническая форма эндокринной офтальмопатии, длительность анамнеза) и диагностические (повышенный уровень экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови), которые имеют между собой тесную корреляционную связь и могут быть использованы в практической офтальмологии в качестве критериев

прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии больных эндокринной офтальмопатией. 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.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендации

Достоверность полученных результатов исследования обусловлена достаточным объемом и корректным анализом клинического материала (всего в исследования вошли 75 пациентов (150 орбит), обосновано выбором высокотехнологических методов диагностики, статистической обработки полученных данных с применением современных методов сбора и обработки данных. Обоснованность научных положений не вызывает сомнений.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях и конгрессах: XVII Всероссийская школа офтальмолога (Москва, 2018 г.), XV Всероссийская научно-практическая конференция «Федоровские чтения – 2018» (Москва, 2018 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.).

По теме диссертации автором 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.

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки и практики

Диссертационная работа Тороповой О. С. имеет высокую научную и практическую значимость.

Изученные связи ответа на глюкокортикоидную терапию с особенностями клинической картины и длительностью анамнеза заболевания, ассоциация повышенного уровня экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 с формированием резистентности к глюкокортикоидам у больных эндокринной офтальмопатией расширяют знания и сферы их применения в офтальмологии.

Полученные в результате проведенных исследований данные, дополняют современные представления о возможностях, способах и тактике

проведения глюкокортикоидной терапии при различных формах эндокринной офтальмопатии. Изучение генетических и эпигенетических маркеров может явиться предпосылкой для персонализированного подхода к лечению пациентов разными клиническими формами эндокринной офтальмопатии.

Разработаны практические рекомендации по ведению пациентов с разными клиническими формами эндокринной офтальмопатии.

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику 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.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа Тороповой О. С. 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 152 источника: 25 отечественных и 127 зарубежных. Диссертация изложена на 100 страницах печатного текста, иллюстрирована 29 таблицами, 23 рисунками. Список литературы представлен 161 источником, из которых 19 отечественных и 142 зарубежных.

Во введении диссертант приводит обоснование актуальности проведенного научного исследования, четко сформулированы цель и задачи работы. В первой главе приведено современное состояние проблемы эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии, подробно представлены сведения о роли фармакогенетических и эпигенетических маркеров на формирование терапевтического ответа у больных эндокринной офтальмопатией. Во второй главе содержится полная характеристика обследованных пациентов, описаны методы обследования, лечения, статистической обработки и анализа полученных данных. В третьей главе представлен анализ особенностей клинического течения разных форм эндокринной офтальмопатии с учетом анамнеза заболевания. Проведен анализ влияния полиморфных маркеров гена глюкокортикоидного рецептора NR3C1 и цитохрома P450, а также уровня экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 в плазме крови на формирование резистентности к глюкокортикоидам у больных эндокринной офтальмопатией.

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

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по работе Тороповой О. С. «Прогнозирование эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии (клинико-генетическое исследование)» нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Тороповой Ольги Сергеевны на тему «Прогнозирование эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии (клинико-генетическое исследование)», выполненная под руководством д.м.н., профессора, академика РАН Бровкиной Алевтины Федоровны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалифицированной работой, в которой решена актуальная научная задача прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии эндокринной офтальмопатии с учетом клинического исследования и генетического тестирования.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 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 её автор Торопова О. С. достойна присуждения искомой степени по специальности 3.1.5. Офтальмология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры офтальмологии с клиникой имени профессора Ю.С. Астахова ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, протокол № 10 от 07 апреля 2022 года.

Заведующий кафедрой офтальмологии
с клиникой имени профессора Ю.С. Астахова
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Минздрава России
д.м.н., профессор



С.Ю. Астахов
С.Ю. Астахов

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел.: 8(812)-338-78-95, e-mail: info@lspbgmu.ru; https://www.lspbgmu.ru/ru/

Подпись руки заверяю: <i>С.Ю. Астахов</i>
Специалист по кадрам: <i>Е.В. Руденко</i>
Е.В. Руденко
« 11 » 04 2022 г.