

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук Козиной Елены Владимировны на диссертацию Малышевой Юлии Витальевны «Роль регуляторных белков и цитокинов в формировании гипотензивного эффекта непроникающей глубокой склерэктомии», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.3 – патологическая физиология.

Актуальность темы исследования.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является основной причиной слепоты и слабовидения у лиц старшего возраста. Основным фактором патогенеза ПОУГ является повышение внутриглазного давления, что приводит к развитию глаукомной оптической нейропатии. В настоящее время единственным доказанным методом лечения глаукомы является снижение внутриглазного давления (ВГД) до толерантного уровня с помощью медикаментозных, лазерных или хирургических методик, а также их комбинации. При этом наиболее эффективного снижения внутриглазного давления позволяют достичь гипотензивные операции фильтрующего или фистулизирующего типов. Непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ) является современным хирургическим вмешательством фильтрующего типа и заключается в создании путей оттока, по которым внутриглазная жидкость оттекает из передней камеры глаза в субконъюнктивальное пространство. Несмотря на значительный гипотензивный ответ отмечаемый в ранние сроки после проведенного оперативного вмешательства в дальнейшем возможно снижение данного эффекта, связанного с чрезмерным рубцеванием послеоперационных путей оттока. В основе процесса избыточного рубцевания лежит неадекватная воспалительная реакция, которая сопровождается нарушением процессов синтеза и деградации коллагена, а также дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, протеолитических ферментов и регуляторных белков, отвечающих за ангио- и лимфангиогенез. В связи с этим проведенное Малышевой Ю.В. исследование, целью которого явилось определение роли регуляторных белков и цитокинов в механизмах формирования вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости после непроникающей глубокой склерэктомии

у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и разработка на этой основе прогностических критериев эффективности гипотензивных операций фильтрующего типа, актуально и имеет важное научное и практическое значение.

Сформулированные задачи исследования обусловлены поставленной целью, последовательны, логичны и в полной мере позволяют раскрыть проблему.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов. Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений. В работе автором показано, что функциональные пути оттока внутриглазной жидкости, формирование которых обеспечивает гипотензивный эффект НГСЭ, характеризуются образованием рыхлого внеклеточного матрикса и наличием развитой сети конъюнктивальных лимфатических сосудов в области фильтрационных подупек и обусловлены минимальными исходными концентрациями регуляторных белков, обладающих провоспалительным эффектом, в предоперационном периоде, а также высокими уровнями MMP-9 и VEGF A 121 и 165 в слёзной жидкости в послеоперационном периоде. Автором впервые установлено, что ключевыми факторами, определяющими отсутствие гипотензивного эффекта НГСЭ вследствие рубцовой деформации послеоперационных путей оттока внутриглазной жидкости, являются исходно высокий уровень TGF- β и низкий MMP-9 во влаге передней камеры, высокий уровень ИЛ-8 и ИЛ-6 в слёзной жидкости, значительное подавление MMP-9 на фоне пикового повышения TGF- β в раннем, а также подавление VEGF-A 121 и 165 и отсутствие полноценных лимфатических сосудов в позднем послеоперационном периоде.

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объёмом исследований, использованием широкого спектра высокоинформативных диагностических методов, адекватных поставленным задачам исследования. Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью современных программ в соответствии с международными стандартами.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

Разработанные и обоснованные классификационные и прогностические критерии результатов НГСЭ и доказанная важная роль цитокинов и регуляторных

белков в механизмах формирования путей оттока ВГЖ являются теоретической основой для модификации алгоритмов до- и послеоперационного ведения пациентов при хирургических методах лечения глаукомы.

Полученные результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры патологической физиологии, клинической лабораторной диагностики и кафедры глазных болезней. Разработанные методики диагностических мероприятий, классификационных критериев и способов прогнозирования гипотензивного эффекта НГСЭ внедрены в клиническую практику Иркутского Филиала ФГАУ НМИЦ «МШК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н.Фёдорова» Минздрава России.

Апробация результатов диссертационной работы. Результаты проведённого исследования представлены на научных конференциях различного уровня. По теме диссертации опубликовано 8 статей в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ к публикации основных научных результатов диссертационных работ на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Структура диссертации, её содержание и завершённость в целом.

Диссертационная работа построена в традиционном стиле, изложена на 199 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов и методологии исследования, двух глав, посвящённых результатам исследования, заключения и выводов. Текст диссертации иллюстрирован 63 рисунками и 16 таблицами. Библиографический указатель включает в себя 210 источников, из них 74 отечественных и 136 зарубежных авторов.

Во введении аргументирована актуальность темы исследования, обоснованы цель и задачи, определена научная повизна исследования, отражён личный вклад автора, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы на основании анализа достаточного количества отечественных и зарубежных источников подробнейшим образом освещены основные аспекты изучаемой проблемы: теории патогенеза ПОУГ, «глаукомная» патоморфология и патофизиология трабекулярного аппарата и головки зрительного нерва, патогенетически ориентированные методы гипотензивной терапии, в том числе способы хирургической компенсации ВГД, эффективность антиглаукомных

оперативных вмешательств различного типа. Уделено внимание механизмам заживления операционной раны, вопросу регуляции процессов раневого заживления после гипотензивных операций.

Демонстрируя современное состояние проблемы, диссертант грамотно обосновывает актуальность настоящего исследования и готовит нас к изложению собственного материала.

В главе 2 представлены дизайн и методология исследования, критерии включения и исключения пациентов в группы исследования, подробно описаны использованные клиничко-лабораторные методы диагностики, нюансы иммуногистохимического исследования конъюнктивы и субконъюнктивальной ткани фильтрационных подушечек, технология хирургического лечения, сформулированы критерии ее эффективности. Представляется удачным выбор пациентов с развитой стадией ПОУГ, занимающей промежуточное положение с точки зрения временного интервала от проведения операции до возобновления дополнительной гипотензивной медикаментозной терапии. Оптимально подразделение пациентов основной группы в зависимости от клинического наполнения вариантов гипотензивной эффективности ШС.

В главе 3 представлены результаты сравнительного анализа показателей, характеризующих исходное и послеоперационное состояние органа зрения как среди всех пациентов с глаукомой, так и среди пациентов трёх подгрупп, отличающихся клиническим эффектом операции. Помимо естественных различий в исходном офтальмологическом статусе у больных ПОУГ и группы контроля автором установлено преобладание умеренной (67%) и выраженной (31%) воспалительной реакции конъюнктивы у больных глаукомой, коррелирующее с повышенным содержанием TGF- β , провоспалительных, проангиогенных, пролимфоангиогенных цитокинов и регуляторных белков в исследуемых биологических жидкостях, объясняемое диссертантом наличием как хронических дегенеративных и ишемических процессов, сопутствующих глаукоме, так и отрицательному воздействию местных гипотензивных лекарственных средств.

Установлено, что ответная реакция на хирургическую травму проявлялась в виде различных вариантов формирования внеклеточного матрикса фильтрационных подушечек, а также концентрации РБ и цитокинов во влаге передней камеры и слезе и в

целом характеризовалась согласованностью с исходными клинико-лабораторными параметрами. В связи с этим представляют интерес полученные данные о практически равноценном трехвариантном распределении больных в зависимости от гипотензивного эффекта НГСЭ через год наблюдения.

Автором выявлены принципиальные различия в исходной концентрации TGF- β , ИЛ-6 и ИЛ-8, VEGF A в исследуемых биологических жидкостях, предопределивших итоговый гипотензивный эффект операции. Однако, ключевую роль в механизмах неадекватного рубцевания вновь созданных путей оттока диссертант отводит провоспалительному ИЛ-8 и профиброгенному TGF- β , а также высокой степени воспалительной реакции конъюнктивы, что подтверждает результатами проведенного комплексного анализа, в том числе статистического.

К достоинствам работы следует отнести разработанную в ходе исследования обобщенную схему изменений структурно-функциональных характеристик органа зрения в зависимости от концентрации регуляторных белков и цитокинов у больных с ПОУГ в предоперационном периоде, подчеркивающую роль регуляторных белков в развитии нейродегенеративного процесса и воспалительной реакции в генезе этого заболевания.

Глава 4 посвящена оценке изменения концентрации регуляторных белков и цитокинов в слезной жидкости, а также динамики формирования вновь созданных путей оттока на этапах послеоперационного периода у пациентов с оптимальным, условным гипотензивным эффектом НГСЭ и его отсутствием.

На основе разработанной автором 7-балльной классификации степеней воспалительной реакции конъюнктивы наглядно представлены различные варианты сформированных фильтрационных подушек, документально зафиксированы их принципиальные отличия, проведены параллели между выявленными изменениями с исходным и наблюдаемым в динамике содержанием в слезе TGF- β , MMP-9, VEGF A.

Убедительно продемонстрировано влияние двукратного повышения концентрации TGF- β в слезе на увеличение степени воспалительной реакции, процессы избыточного рубцевания вновь созданных путей оттока, как на начальном этапе, так и после гипотензивной хирургии. При этом снижение уровня MMP-9 слезной жидкости на этапах послеоперационного периода на фоне выраженного повышения уровня TGF- β по принципу отрицательной обратной связи

способствовало фиброзу внеклеточного матрикса.

По данным исследования подавление фактора VEGF A обусловило недостаточность лимфангиогенеза, что подтверждено результатами иммуногистохимического исследования и лазерной конфокальной микроскопии образцов конъюнктивы и субконъюнктивальной ткани в области фильтрационных подушек, демонстрирующее отсутствие активных лимфатических сосудов, препятствующее оттоку водянистой влаги из полости глазного яблока и повышению ВГД.

В то же время автором продемонстрировано стойкое до 39,5% снижение ВГД на протяжении всего периода наблюдения у пациентов с функционально состоятельными путями оттока внутриглазной жидкости, адекватными фильтрационными подушками (диффузными, с содержимым в виде разреженного, рыхлого внеклеточного матрикса), адекватным течением послеоперационного периода, обусловленное обратным количественным содержанием TGF- β , MMP-9, VEGF A в слезе больных ПЮУГ. Доказано наличие полноценных лимфатических сосудов в образцах ткани функциональных фильтрационных подушек. Необходимо отметить, что хирургическое лечение глаукомы в целом демонстрирует максимальную степень снижения ВГД по сравнению с иными вмешательствами гипотензивного характера.

В заключении диссертант отражает наиболее важные моменты исследования, анализирует его итог и на основании полученных результатов предлагает концептуальные схемы включения патогенетических механизмов формирования послеоперационных путей оттока внутриглазной жидкости у пациентов с оптимальным, условным гипотензивным эффектом НГСЭ или его отсутствием.

Достоверность выводов и положений, выносимых на защиту, личный вклад автора. Основные положения, выносимые на защиту, обоснованы, базируются на достаточном объёме клинических наблюдений и высоком методическом уровне проведённых исследований. Соискателем чётко сформулированы цель и задачи исследования, что позволило сделать адекватные выводы, подтверждённые фактическим материалом диссертационной работы.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в получении исходных данных, выполнении хирургических операций пациентам клинических

групп, обработке и интерпретации полученных данных, апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе, оформлении текста кандидатской диссертации.

Суть работы четко отражена в автореферате диссертации.

Приципиальных замечаний по научной работе и автореферату нет. Вместе с тем в ходе ознакомления с диссертацией возникло несколько уточняющих вопросов:

Были ли сопоставимы группы пациентов, получивших различный гипотензивный эффект ИГСЭ, по применяемым ими гипотензивными препаратами (фармакологическим группам) до 28-дневной предоперационной стандартизированной терапии и проведения им хирургического вмешательства?

Какие критерии послужили проведению видеинт-рвизии фильтрационной подпушки в срок 2 недели после ИГСЭ?

Были ли среди оперированных пациентов больные псевдоэкссфолиативной глаукомой?

Заключение. Диссертация Малышевой Юлии Витальевны «Роль регуляторных белков и цитокинов в формировании гипотензивного эффекта непроникающей глубокой склерэктомии», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.3 – патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной исследовательской работой, в которой, на основании проведённых автором исследований, решена актуальная научная задача – определение роли регуляторных белков и цитокинов в механизмах формирования вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости после непроникающей глубокой склерэктомии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и разработка на этой основе прогностических критериев эффективности антиглаукомных операций фильтрующего типа.

Диссертационная работа Малышевой Ю.В. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. Диссертация соответствует пунктам 2,5,8 и 9 паспорта

специальности 3.3.3-патологическая физиология, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Заведующий кафедрой офтальмологии
с курсом ИО ФГБОУ ВО

Красноярского государственного
медицинского университета

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Министерства Здравоохранения

Российской Федерации.

доктор медицинских наук

Козина Елена Владимировна

660022 г. Красноярск ул. Партизана Железняка, 1.

Тел. 8(391) 220-13-95,

e-mail: rector@krasgmu.ru

Подпись д-ра мед. наук Козиной Е.В. заверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО КрасГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Медведева Надежда Николаевна

Подпись	<i>Козиной Е.В.</i>
	<i>Медведевой Н.Н.</i>
УДОСТОВЕРЯЮ:	
специалист отдела кадров:	
<i>[Signature]</i>	<i>С.А. Дан...</i>
(подпись)	(реквизиты подписи)
<i>27</i>	<i>05 2022 г.</i>

