

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Малышевой Ю.В.

«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

Актуальность темы. Представленная на отзыв работа посвящена решению актуальной задачи - раскрытию механизмов формирования вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) после проведения непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). В свою очередь, ПОУГ является ведущей причиной необратимой слепоты в мире. Аксиомой настоящего времени следует считать, что понижение уровня внутриглазного давления (ВГД) является единственным подтвержденным способом профилактики глаукомы у пациентов с офтальмогипертензией и замедления прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) у пациентов уже с верифицированным диагнозом ПОУГ. Хирургический способ лечения глаукомы имеет несомненные преимущества перед лазерным и медикаментозным вариантами лечения, в первую очередь, вследствие своей доказанной гипотензивной эффективности за счет создания новых (искусственных) путей оттока ВГЖ. Одной из наиболее распространенных в нашей стране операций по поводу глаукомы является – операция НГСЭ, имеющая высокий профиль безопасности для пациента. Техника проведения НГСЭ предполагает иссечение глубокого слоя корнеосклеральной ткани под склеральным лоскутом с удалением наружной стенки шлеммова канала и юкстаканаликулярной ткани, за счет чего, ВГЖ фильтруется через поры трабекулярной сети и, возможно, через микроперфорации и десцеметову оболочку, в случае проведения различных модификаций этого способа лечения.

Вместе с тем, по данным литературы, гипотензивная эффективность антиглаукомных операций достигается лишь в 48-76% случаев, что, в первую очередь, связано с избыточным рубцеванием вновь созданных путей оттока (не исключая другие особенности), но механизмы данного патологического процесса, на сегодняшний день, изучены не в полной мере. Известно, что в регуляции заживления ран принимают участие цитокины (например, трансформирующий фактор роста бета, TGF- β) и регуляторные белки (например, есть упоминания о белке NF-200, который является

специфическим белком аксонов, а дегенерация нервных волокон сопровождается ростом антител к данному белку; или белке S-100 - специфическом белке астроцитарной глии), а также временный внеклеточный матрикс (ВКМ) через специфические взаимодействия клеток с его компонентами.

Автором сформулирована цель исследования: определение роли регуляторных белков и цитокинов в механизмах формирования вновь созданных путей оттока ВГЖ после проведения операции НГСЭ у пациентов с ПОУГ и разработка на этой основе прогностических критериев эффективности антиглаукомных операций фильтрующего типа.

Для достижения поставленной цели автором было проведено всестороннее исследование органа зрения у 65 пациентов с развитой стадией ПОУГ и декомпенсацией уровня ВГД на фоне применения максимальной инстилляционной гипотензивной терапии. Все пациенты основной группы были мужского пола со средним возрастом 62,4 (56,8;67,5) лет. Группу контроля составили 22 пациента мужского пола в возрасте 60,3 (54,4;65,6) лет. Пациентам основной группы с целью нормализации уровня ВГД была проведена операция НГСЭ с обязательным выполнением лазерной гониодесцеметопунктуры в послеоперационном периоде. С целью определения влияния исходного состояния пациентов на механизмы формирования послеоперационных путей оттока был проведен сравнительный анализ полученных данных на всех этапах пред- и послеоперационного периода в группах пациентов, по составу полностью сопоставимых с группами, сформированными через 12 месяцев после НГСЭ, то есть применялся ретроспективный метод анализа результатов, полученных в ходе проведенного проспективного исследования (комбинированный дизайн).

По данным корреляционного анализа у обследованных пациентов с ПОУГ выявлены средние и высокие достоверные взаимосвязи между показателями, характеризующими степень глаукомных дегенеративных изменений нейроретинального комплекса с повышенным уровнем TGF- β во влаге, а также с изменением концентраций TGF- β , ИЛ-8 и VEGF A 121 и 165 слезы, что свидетельствует о важной роли цитокинов и регуляторных белков в патогенезе глаукомной оптической нейропатии. Дискриминантный анализ всей совокупности регуляторных белков, исследуемых на предоперационном этапе у больных ПОУГ и лиц группы контроля, позволил установить максимальные различия, рассчитанные по квадрату расстояния Махаланобиса, между 3 группой и группой контроля ($G3-G4=8,48$, $p=0,001$), а наиболее информативными признаками, определяющими отличия всех исследуемых групп, явились уровни MMP-9 (F-критерий 14,7; $p=0,001$) и TGF- β (F-критерий

7,08; $p=0,001$) во влаге передней камеры, что свидетельствует о ключевой роли изменения состава внутриглазной жидкости в морфогенезе и механизмах формирования вновь созданных путей оттока. На всех этапах пред- и послеоперационного периода установлены высокие концентрации ММР-9, что в совокупности с низкими концентрациями ИЛ-6 и ИЛ-8 в раннем, и практически полным их подавлением в позднем послеоперационном периоде, определило своевременную редукцию послеоперационного воспаления и деградацию временного ВКМ.

На основании полученных результатов автору удалось установить, что субконъюнктивальная ткань в области хирургического вмешательства, на ранних этапах послеоперационного периода представляет собой временный внеклеточный матрикс, а его биофизические свойства определяются многими факторами: исходным состоянием органа зрения, степенью ответной реакции тканей на хирургическую травму и составом влаги передней камеры, истекающей по вновь созданным путям оттока.

Научная новизна исследования. В результате проведенного исследования сформировано представление о различных вариантах гипотензивной эффективности НГСЭ: 1-оптимальной, 2-условной и 3-отсутствии гипотензивного эффекта. Впервые установлено, что оптимальный гипотензивный эффект НГСЭ, характеризующийся формированием диффузных фильтрационных подушек с рыхлым внеклеточным матриксом и наличием развитой сети конъюнктивальных лимфатических сосудов, обусловлен в предоперационном периоде минимальными исходными концентрациями регуляторных белков, обладающих провоспалительным эффектом, а также высокими уровнями ММР-9 и VEGF A 121 и 165 в слезной жидкости в послеоперационном периоде, что приводит к своевременной деградации компонентов временного внеклеточного матрикса и активации конъюнктивального лимфоангиогенеза. В работе доказано, что ключевыми факторами, определяющими отсутствие гипотензивного эффекта НГСЭ, активный фиброгенез и рубцовую деформацию послеоперационных путей оттока внутриглазной жидкости являются исходно высокий уровень TGF- β и низкий ММР-9 во влаге передней камеры, высокий уровень ИЛ-8 и ИЛ-6 в слезной жидкости, значительное подавление ММР-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. Автором выявлено, что практически полное подавление ИЛ-6 и ИЛ-8 слезы в позднем послеоперационном периоде у пациентов с условным гипотензивным эффектом НГСЭ определяет

эффективность противовоспалительной и антифиброзной терапии и формирование функциональных путей оттока.

Степень достоверности и обоснованности сформулированных положений и выводов. Положения, выносимые на защиту, обоснованы и обусловлены достаточным объёмом клинических наблюдений, применением высокотехнологичных методов исследований и современными подходами к статистическому анализу полученных результатов. Обработка результатов исследований была проведена с применением различных статистических методов - были использованы: описательная статистика, критерии сравнения, корреляционный анализ Пирсона, многомерный дискриминантный анализ. В представленном автором автореферате чётко сформулирована цель исследования, поставленные задачи выполнены, выводы обоснованы. Результаты исследования имеют научную и практическую ценность.

Принципиальных замечаний по содержанию автореферата диссертации нет.

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 статей в рецензируемых научных журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ в список изданий, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертационных работ; получено 2 патента на изобретение.

Заключение. Таким образом, диссертационная работа 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.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с Приказом Минобрнауки России №662 от 01.07.2015г), необходимых для работы диссертационного совета Д.24.1.187.01.

Начальник офтальмологического Центра (с дневным стационаром)
ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры офтальмологии
им. акад. А. П. Нестерова лечебного факультета
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

08.06.2022г.


А.В. Куроедов

Подпись д.м.н., профессора Куроедова А.В. заверяю:

*Начальник отдела кадров
ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России*

Юридический и почтовый адрес:

107014 г. Москва, ул. Большая Оленья, д. 8А

Телефон: +7 (499) 785-49-77, 785-49-50

Сайт в интернете: www.2cvkg.ru E-mail: cvkg_man@mil.ru

Федеральное Казенное Учреждение

"Центральный Военный Клинический Госпиталь имени П.В. Мандрыка"

Министерства обороны Российской Федерации