

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Первый Санкт-
Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
академик РАН, д.м.н., профессор
_____ Ю.С. Полушин
« » _____ 20____ г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Котелина Владислава Игоревича «Морфофункциональные и иммунологические признаки продвинутых стадий первичной открытоугольной глаукомы», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.5. Офтальмология.

Актуальность темы выполненной работы

Тема диссертационной работы Котелина В.И. посвящена важной проблеме поиска специфических патогенетически ориентированных морфометрических, функциональных и иммунологических маркеров продвинутых стадий первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) для применения полученных закономерностей в клинической практике.

ПОУГ на сегодняшний день является лидирующей нозологией среди

причин, приводящих к необратимой слепоте. Современные высокотехнологичные методы предоставляют возможность выявлять структурные изменения сетчатки глаза и диска зрительного нерва (ДЗН), анализировать функциональную активность клеток внутренней сетчатки и/или нейронов всей зрительной системы с помощью объективных электрофизиологических исследований (ЭФИ). Исследования свидетельствуют об инициации неспецифических иммунных механизмов и развитии «стерильного» нейровоспалительного процесса при глаукоме с вовлечением в патологический процесс хемоаттрактантных протеинов.

Внимание исследователей преимущественно сосредоточено на ранней и доклинической диагностике заболевания ввиду латентного течения ранних стадий глаукомы и трудностей ее диагностики, связанных с выявлением начальных структурных и функциональных изменений при гибели уже значительного количества ганглиозных клеток сетчатки.

Однако актуальными остаются детальные морфофункциональные исследования продвинутых стадий заболевания и определение специфических признаков прогрессирования ПОУГ, особенно, принимая во внимание, что, из-за бессимптомного течения пациенты нередко обращаются за медицинской помощью только при II или III стадии глаукоматозного процесса. Понимание сочетанных изменений структуры и функции сетчатки и данных иммунологических исследований необходимы для развития персонализированного подхода к лечению в развитой и далекозашедшей стадии ПОУГ. Поэтому определение клинически значимых признаков глаукомной оптической нейропатии (ГОН) в продвинутых стадиях заболевания может способствовать усовершенствованию диагностических подходов при этой патологии и также выбору корректной индивидуальной терапевтической стратегии.

В связи с вышеизложенным, тема диссертационной работы Котелина В.И. безусловно является актуальной и значимой как в научном, так и практическом отношении.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Диссертационная работа Котелина В.И. представляет собой клиническое исследование, выполненное на высоком научном и методическом уровне. Четко сформулированы цель и задачи, им соответствуют тщательно отработанные методы обследования пациентов.

Диссертационная работа обладает научной новизной и имеет практическую направленность. По данным ОКТ у больных ПОУГ в развитой и далекозашедшей стадиях установлено статистически значимое истончение слоев КГК сетчатки макулярной области в исследуемых секторах.

Методическая часть диссертационной работы посвящена усовершенствованию протоколов электрофизиологических исследований для регистрации фотопического негативного ответа (ФНО) при естественной ширине зрачка для внедрения этого метода у больных глаукомой. Установлено, что в ЭРГ на яркие стимулы силой $3 \text{ кд} \cdot \text{м}/\text{с}^2$ отсутствует влияние диаметра зрачка на амплитуду ФНО, рассчитанной от изолинии, и на амплитудное отношение ФНО/в. По результатам работы разработан протокол ФНО с использованием максимальной яркости стимула и физиологически обоснованным выбором параметров ФНО. Данный протокол имеет клиническое значение для надежной оценки функции ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) у больных ПОУГ.

При проведении ЭФИ с регистрацией ФНО, транзистентной и стационарной паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) автором определены признаки функциональных изменений в сетчатке, специфически характеризующие развитую и далекозашедшую стадии ПОУГ. Выявлен комплекс отличительных для продвинутых стадий ПОУГ изменений амплитуды волн N95 и P50 транзистентной ПЭРГ, стационарной ПЭРГ и ФНО, амплитудного отношения ФНО/в, и пиковой латентности компонентов N95 и P50 транзистентной ПЭРГ, оценка которых позволяет контролировать течение заболевания у индивидуальных больных. Грамотный анализ собственных данных и данных

литературы позволил автору оценивать эти изменения, как связанные с признаками неадаптивной пластичности сетчатки, характерные для продвинутых стадий.

Выявлены специфические корреляционные взаимосвязи параметров морфометрических и функциональных исследований у больных с продвинутыми стадиями ПОУГ, которые характеризуют изменения структуры и функции внутренних слоев макулярной области сетчатки в развитой и далекозашедшей стадии болезни. Применение на практике этих признаков, как клинически значимых маркеров изменений сетчатки в развитой и далекозашедшей стадии ПОУГ, будет способствовать персонализированному подходу в диагностике тяжести морфофункциональных изменений сетчатки у этих больных, выбору лечения и контролю его эффективности.

При мультиплексном анализе широкой панели цитокинов в сыворотке крови (СК), слезной жидкости (СЖ) и внутриглазной жидкости (ВГЖ) пациентов с ПОУГ охарактеризованы значимые сдвиги системной продукции интерлейкинов, хемокинов, факторов роста, а также изменения локального профиля медиаторов различного биологического действия в продвинутых стадиях заболевания.

В результате проведения скрининга 45 цитокинов различного биологического действия получены данные о малоизученных медиаторах при ПОУГ, изменение концентрации которых было выявлено на локальном уровне. При проведении сравнительного анализа показателей системной и локальной продукции медиаторов различного биологического действия установлены значимые изменения содержания цитокинов в СК и ВГЖ пациентов с глаукомой, специфически характеризующие II и III стадии заболевания.

На заключительном этапе исследования были установлены корреляционные взаимосвязи параметров функциональных, морфометрических и иммунологических исследований в продвинутых стадиях ПОУГ. Установлены клинически значимые маркеры развитой и далекозашедшей стадии болезни – IL-1RA ($r=-0,69$), TNF- α ($r=-0,42$), IL-8/CXCL8 ($r=-0,48$), IP-

10/CXCL10 ($r=-0,57$), MIP-1 β /CCL4 ($r=-0,60$), EGF ($r=-0,77$), HGF/SF ($r=-0,54$), VEGF-A ($r=-0,59$) и TGF- β 2 ($r=-0,71$).

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Материал диссертации соответствует цели и задачам настоящей работы. Все научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, четко аргументированы, строго обоснованы и достоверны, основываются на большом клиническом материале. Общее количество обследуемых составило 138 человек (173 глаза), которые были разделены на несколько групп и подгрупп в соответствии с дизайном диссертационного исследования. Выводы диссертационной работы закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, имеют несомненное научное и практическое значение. Основные положения диссертации базируются на детальном анализе материалов собственного исследования. Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов работы не вызывают сомнений.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Представленные данные электрофизиологических, морфометрических и иммунологических исследований у пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ имеют большое научное и практическое значение.

Диссертантом выявлены изменения амплитудных и временных параметров ПЭРГ и ФНО у пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ, которые являются клиническими маркерами функциональных изменений в сетчатке и расширяют диагностические возможности ЭФИ для мониторинга прогрессирования глаукомы, а также имеют значение при моделировании персонафицированной лечебной тактики.

Автором на здоровых лицах разработаны физиологически обоснованные условия регистрации ФНО на яркие стимулы без дилатации зрачка, имеющие

практическое значение для проведения скрининговых исследований у пациентов с продвинутыми стадиями глаукомы.

Выявленные специфические сочетания изменений параметров морфометрических и функциональных исследований внутренних слоев сетчатки у пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ, могут быть использованы в качестве клинических маркеров при определении индивидуальной терапевтической стратегии.

Автор установил корреляционные взаимосвязи показателей системной и локальной продукции цитокинов различного биологического действия (IL-1RA, TNF- α , IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL10, MIP-1 β /CCL4, EGF, HGF/SF, VEGF-A, TGF- β 2) с параметрами функциональных (ПЭРГ и ФНО) и морфометрических (толщина СНВС и ГКС в макулярной области) исследований. Это подтверждает патогенетическую роль данных медиаторов в развитии ПОУГ и позволяет рассматривать их как клинически информативные маркеры продвинутых стадий глаукомы.

Диссертационное исследование Котелина В.И. представляет несомненный интерес для практического здравоохранения, в частности для офтальмологии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертации могут быть использованы в повседневной деятельности офтальмологических лечебных учреждений. Материалы исследования целесообразно использовать при проведении семинаров для практикующих врачей и чтении лекций студентам и клиническим ординаторам по соответствующим разделам офтальмологии.

Основные результаты внедрены в клиническую практику отделов глаукомы, клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, иммунологии и вирусологии и взрослого консультативно-поликлинического отделения ФГБУ

«НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России. Материалы диссертации включены в программы лекций для клинических ординаторов, на курсах повышения квалификации специалистов, сертификационных циклах последипломного образования для врачей-офтальмологов, проводимых на базе ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, трех глав, включая обзор литературы, описание материала и методов и главы с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 17 таблиц и 28 рисунков. Указатель литературы включает 248 источников (58 отечественных и 190 зарубежных).

В целом материал изложен ясно и последовательно. Представленные выводы соответствуют поставленным задачам и имеют четкую направленность для внедрения в клиническую практику. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет

Апробация результатов диссертационного исследования, полнота опубликования результатов диссертации в научной печати

Результаты исследования и основные положения диссертации были представлены и обсуждены на отечественных и зарубежных офтальмологических конгрессах. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 8 – в рецензируемых научных журналах: 7 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 1 – в зарубежном журнале.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в непосредственном выполнении всего комплекса стандартных офтальмологических, электрофизиологических и морфометрических исследований. Иммунологические исследования выполнены совместно с руководителем отдела иммунологии и вирусологии к.б.н. Балацкой Н.В. Автором самостоятельно сформирован дизайн исследования; осуществлена обработка, обобщение и интерпретация результатов исследования и данных литературы; произведена подготовка публикаций материалов исследования, результаты представлены на научных конференциях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Котелина Владислава Игоревича на тему «Морфофункциональные и иммунологические признаки продвинутых стадий первичной открытоугольной глаукомы», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для офтальмологии – определены морфофункциональные и клиничко-иммунологические признаки ГОН, специфически характеризующие продвинутые стадии ПОУГ.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, методическим подходам, практической значимости полученных результатов и обоснованности выводов представленная работа соответствует требованиям предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пп. 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых

степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 26.05.2020 г., № 751), а ее автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры офтальмологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, протокол № 6, от 10 января 2022 года.

Заведующий кафедрой офтальмологии с клиникой

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Минздрава России

д.м.н., профессор

С.Ю. Астахов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел.: 8(812)-338-78-95 Е-mail: info@lspbgmu.ru; [https:// www.lspbgmu.ru/ru](https://www.lspbgmu.ru/ru)