

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Иошина Игоря Эдуардовича
 на диссертационную работу Тихонович Марины Валерьевны
 «Обоснование применения нестероидной противовоспалительной терапии
 для профилактики развития пролиферативной витреоретинопатии»,
 представленной к защите на соискание ученой степени кандидата
 медицинских наук по специальностям 14.01.07 – глазные болезни и 14.03.03
 – патологическая физиология

Актуальность избранной темы

Пролиферативная витреоретинопатия (ПВР) – одна из самых прогностически неблагоприятных и наиболее серьезных проблем офтальмологии. ПВР в 30% случаев осложняет течение регматогенной отслойки сетчатки, в 60-70% случаев развивается после проникающих ранений глазного яблока. Образующиеся при этом мембранны на поверхности сетчатки приводят к деформации и сокращению последней. Целью витреоретинального вмешательства является максимально возможное удаление эпиретинальных мембран, однако, даже после самого тщательного удаления мембран, ПВР рецидивирует в большинстве случаев на сроке от одного до трех месяцев после операции, что сопровождается повторной отслойкой сетчатки.

Необходимость своевременной диагностики, комбинированного лечения ПВР и поиск средств, предотвращающих и предупреждающих развитие заболевания очевидна.

В качестве терапевтических средств, дополняющих хирургическое лечение, ряд авторов пробовали использовать интравитреального введения антибиотика даунорубицина в конце операции, что не дало значимых различий в результатах лечения. Большинство исследователей предлагает в ходе витреоретинальных операций использовать суспензии глюкортикоидов для подавления развития ПВР. Однако использование стероидных препаратов имеет свои побочные эффекты: повышение внутриглазного и внутричерепного давления, развитие катараракты,

атрофические изменения сетчатки, повышение уровня глюкозы в крови, снижение местного иммунитета.

Для купирования воспалительного процесса существует ряд нестероидных противовоспалительных препаратов, которые не обладают побочными свойствами стероидных препаратов, однако, их действие при интравитреальном введении во время развития ПВР не изучено.

Невысокая эффективность применения лекарственных препаратов для подавления воспаления в глазу может быть обусловлена недостаточной изученностью факторов воспаления и их концентраций в средах глаза.

Вопросам изучения факторов воспаления, способствующих развитию ПВР, действию НПВС на них и обоснованию применения данной терапии для лечения ПВР и профилактики её развития и посвящена кандидатская диссертация Тихонович Марины Валерьевны.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа построена логично. Методологически верно определены цель и задачи исследования. Работа выполнена на достаточном количестве клинического и экспериментального материала и с применением современных методов исследования. Глубокий анализ данных с использованием методов математической статистики подтверждают достоверность исследования, обоснованность и аргументированность выносимых на защиту положений, выводов и практических рекомендаций и имеют несомненное научное и практическое значение.

Автореферат, опубликованные 16 научных работ, включая 4 в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации (РФ) и 2 патента РФ на изобретение, полностью отражают содержание диссертационной работы.

Материалы диссертации достаточно полно и неоднократно представлялись на ряде российских и зарубежных научных конференциях.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования не вызывает сомнений.

Впервые доказано, что в развивающихся при ПВР эпиретинальных мембранах на поздних стадиях заболевания экспрессируются циклооксигеназы первого и второго типов, нейротрофины BDNF и NGF и эндотелиальный фактор роста сосудов, что способствует поддержанию воспаления в глазу и росту мембран. Наблюдается прямая корреляционная зависимость между экспрессией ЦОГ-1, VEGF и BDNF.

Впервые создана модель пролиферативной витреоретинопатии у крыс на основе интравитреального введения диспазы и разработаны критерии оценки состояния глаза и изменений сетчатки в данной модели, основанные на офтальмоскопических и морфологических данных.

Впервые исследовано действие нестероидного противовоспалительного препарата (лорноксикам) на состояние глаза и изменения морфологических показателей сетчатки и хориоиди при развитии ПВР в диспазной модели у крыс.

Впервые сравнили влияние нестероидного противовоспалительного препарата (лорноксикам) и стероидного противовоспалительного препарата (триамцинолона ацетонид) на состояние животных и их глаз, морфологические изменения сетчатки и хориоиди, выраженность и частоту образования пролиферативных мембран.

Впервые изучили изменения экспрессии циклооксигеназ в сетчатке и хориоидее на разных стадиях развития заболевания в диспазной модели ПВР у крыс и проанализировали действие нестероидного противовоспалительного препарата (лорноксикам) и стероидного противовоспалительного препарата (триамцинолона ацетонид) на неё.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная и практическая значимость работы заключается в том, что разработанная автором терапевтическая схема профилактики развития пролиферативной витреоретинопатии позволяет снизить риск послеоперационного развития мембран на поверхности сетчатки у пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки и частоту рецидивов ПВР, уменьшить выраженность фиброзирования мембран, что сделает их удаление менее травмоопасным для сетчатки, повысить качество и результаты витреоретинальных операции, повысить качество жизни пациентов не прибегая к повторным хирургическим вмешательствам. Выработанная модель пролиферативной витреоретинопатии у крыс и сформулированные критерии оценки глаза у животных позволяют изучать развитие заболевания на любой стадии его развития.

Практическая значимость диссертации также определена внедрением и эффективным использованием разработанной диспазной модели пролиферативной витреоретинопатии и критериев оценки состояние глаза при данной патологии у крыс на кафедре физиологии и общей патологии ФФМ МГУ. Их используют в научных целях для изучения фундаментальных вопросов воспаления и для разработки терапевтических подходов в лечении, также анализ получаемых результатов исследования включен в обучающий план кафедры физиологии и общей патологии ФФМ МГУ.

Материалы диссертации могут быть рекомендованы для дальнейшего исследования действия нестероидной противовоспалительной терапии на развитие ПВР у людей в рамках работы офтальмологических учреждений, а также использованы в педагогическом процессе при подготовке и совершенствовании офтальмологов, занимающихся проблемами воспаления заднего отрезка глаза.

Оформление диссертации и оценка ее содержания

Диссертация изложена на 173 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы описывающей материалы и методы исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 265 публикаций, из них 6 отечественных и 259 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 22 таблицами.

Во **введении** автор убедительно обосновывает актуальность темы, цель и задачи исследования, формулирует научную новизну, практическую значимость работы, а также основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Обзор литературы информативен, содержит глубокий анализ многолетних исследований отечественных и зарубежных авторов по эпидемиологии, патогенезу и факторам, приводящим к развитию ПВР. Автором широко освещены современные представления о роли циклооксигеназ, различных метаболитов арахидоновой кислоты, эндотелиального фактора роста сосудов и нейротрофинов в развитии глаза и регулировании его нормального состояния во взрослом организме. Большое внимание автором было удалено описанию участия данных факторов в развитии ПВР. Подробно рассмотрены методы терапевтического лечения данного заболевания, особое внимание удалено описанию работы триамцинолон ацетонида и лорноксикама. Представлены и подробно разобраны все существующие на данный момент способы моделирования ПВР у различных животных.

Во **второй главе** автором дается описание пациентов, вошедших в исследование, критерии их включения. Подробно описаны методы обследования пациентов и проведения хирургического вмешательства с забором мембран для исследования. Детально описаны методики выделения мРНК в забранных образцах. Затем следует описание экспериментов,

проведенных на крысах. С целью дальнейшей статистической обработки полученных результатов группы животных составлены корректно. Рассмотрены характеристики используемого в работе оборудования, инструментария и расходных материалов. Подробно изложены методики морфологических, иммуногистохимических исследований и статистической обработки материала.

Третья глава (собственные исследования) посвящена результатам, полученным при исследовании мембран, забранных у 11 пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки, осложненной ПВР на поздних стадиях. Автором показано, что в данных мембранах экспрессируются провоспалительные, ростовые и нейротрофические факторы. С помощью корреляционного анализа автором была выявлена прямая зависимость между количеством ЦОГ-1 и VEGF, ЦОГ-1 и BDNF, VEGF и BDNF.

В четвертой главе (собственные исследования) подробно описан процесс создания модели ПВР у крыс на основе введения различных доз протеолитического фермента диспазы. Дано обоснование использования разработанных клинических и морфологических критериев оценки состояния глаз крыс, отражающих степень выраженности ПВР.

В пятой главе (собственные исследования) автор представил результаты действия стероидного и нестероидного противовоспалительного препаратов на динамику развития пролиферативной витреоретинопатии у крыс в сравнении. Исследование позволило определить, какие изменения в глазу происходят, начиная с первых суток развития ПВР и заканчивая образованием выраженных фиброзированных мембран. Автор доказал, что использование НПВС для профилактики ПВР гораздо эффективнее и значительно уменьшает проявление признаков воспаления в глазу. Данная терапия препятствует развитию эндофталмита, предупреждает ремоделирование сетчатки на ранних и поздних стадиях развития заболевания, на 43% снижает частоту развития мембран и значительно уменьшает выраженность фиброзных процессов в последних.

Шестая глава (собственные исследования) посвящена изучению изменений в динамике экспрессии провоспалительных циклооксигеназ при

введении противовоспалительных препаратов в ранние сроки развития ПВР. Автором было показано, что экспрессия циклооксигеназ в сетчатке и хориоидее имеет сложную динамику изменений в ходе развития ПВР. При этом использование стероидного препарата (триамцилонолона ацетонид) увеличивало экспрессию ЦОГ-1, что стимулировало воспалительную реакцию, а нестериоидное противовоспалительное средство (лорноксикам), напротив, подавлял увеличение её концентрации с первых суток эксперимента, что значительно снижало уровень воспаления и положительно отражалось на состоянии сетчатки и глаза в целом.

В заключении представлены в сжатой форме основные моменты проведенных исследований и проанализированы полученные результаты. Выводы вытекают из поставленной цели и задач и конкретизируют наиболее значимые научные и практические результаты работы.

Выводы диссертации полностью обоснованы фактическим материалом исследований и логически вытекают из содержания диссертации.

Практические рекомендации четко изложены, согласуются с выводами и материалами диссертационного исследования. Они могут быть использованы в клинической практике для профилактики ПВР и в процессе обучения студентов медицинских и биологических специальностей, а также ординаторов по специальности офтальмология.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и вопросов по содержанию и изложению работы не имею.

Заключение

Диссертационная работа Тихонович Марины Валерьевны на тему «Обоснование применения нестериоидной противовоспалительной терапии для профилактики развития пролиферативной витреоретинопатии» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, содержащей качественно новое решение актуальной задачи офтальмологии, а

и подавления развития мембран у пациентов, перенесших хирургическое лечение регматогенной отслойки сетчатки.

По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа Тихонович Марины Валерьевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.07 – глазные болезни и 14.03.03 – патологическая физиология, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени.

Заведующий офтальмологическим отделением
ФГБУ "Клиническая больница"
доктор медицинских наук, профессор

Иошин И.Э.

«10» ноября 2016 г.

Подпись Иошина И.Э. заверяю



Иошин И.Э./Засл. врач/Б.И.Иошин

Юридический и почтовый адрес: 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, 45
Телефон: +7 (495) 620-8120
Сайт в интернете: <http://www.presidentclinic.ru>
E-mail: info@presidentclinic.ru