

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «МНИИ ГБ им.
Гельмгольца» Минздрава России,
член-корр. РАН Нероев В.В.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ
о научно-практической значимости диссертационной работы

Тихонович Марины Валерьевны

«Обоснование применения нестероидной противовоспалительной терапии
для профилактики развития пролиферативной витреоретинопатии», по
специальностям 14.01.07 – глазные болезни и 14.03.03 – патологическая
физиология

1. Актуальность проблемы исследования

В основе тяжелой глазной патологии, приводящей к стойкому снижению зрения и слепоте, пролиферативной витреоретинопатии (ПВР) лежит воспаление. Развитие заболевания включает в себя все стадии данного процесса: альтерацию, экссудацию и пролиферацию. Во время пролиферативной стадии происходит образование мембран на поверхности сетчатки, которые сокращаются и нарушают анатомическое положение сетчатки. Данный процесс приводит к образованию разрывов в сетчатке и её отслойке. При развитии ПВР происходит нарушение функциональной активности сетчатки, что приводит к потере зрения. В настоящий момент патогенетического лечения и профилактики ПВР не разработано. Заболевание лечат только хирургически, путем удаления мембран и восстановления анатомического расположения сетчатки. К сожалению, ПВР в 50% случаев рецидивирует. Поэтому поиск и разработка терапевтических подходов лечения данной патологии очень актуален.

Любая разработка нового способа лечения той или иной патологии человека подразумевает проведение целого ряда экспериментов на животных. Наряду с нерешенностью ряда вопросов о необходимости

использования различных классов противовоспалительных препаратов, вводимой дозе лекарства и схеме его применения, трудность моделирования заболевания обусловлена также сложностью подбора условий, дающих возможность изучить процесс развития ПВР с момента инициации до стадии выраженных пролиферативных мембран. В настоящее время ПВР в основном моделируют путем интравитреального введения определенного типа клеток, которые принимают непосредственное участие в формировании мембран или цитокинов, стимулирующих пролиферацию и миграцию данных клеток. Такие подходы не дают возможность изучить процесс развития заболевания с момента его инициации, также это не позволяет узнать о роли первичных медиаторов воспаления, синтезирующихся в ходе метаболизма арахидоновой кислоты, в динамике ПВР.

В связи с этим диссертационная работа Тихонович М.В., целью которой является изучение роли провоспалительных факторов в динамике развития воспалительного процесса в глазу, приводящего к возникновению пролиферативной витреоретинопатии, и обоснование применения нестероидного противовоспалительного препарата (лорноксикама) для профилактики развития данного заболевания, представляется актуальной.

2. Связь с планом научных исследований

Диссертация Тихонович М.В. на тему «Обоснование применения нестероидной противовоспалительной терапии для профилактики развития пролиферативной витреоретинопатии» выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», номер государственной регистрации 01200005998 и ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Работа соответствует специальностям 14.01.07 – глазные болезни и 14.03.03 – патологическая физиология.

3. Научная новизна исследования и полученных результатов

Выполненные автором разносторонние клинико-экспериментальные исследования привели к ряду конкретных заключений:

1. Впервые доказано, что при воспалительном процессе 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.

2. Разработана модель воспалительного процесса в глазу крыс, который может приводить к возникновению ПВР, путем интравитреального введения диспазы (патент №2558991 от 10.08.2015 г.) и разработаны критерии оценки состояния глаза и изменений сетчатки в данной модели, основанные на офтальмоскопических и морфологических данных.

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

4. Впервые проведено сравнение влияния нестероидного противовоспалительного препарата (лорноксикам) и стероидного противовоспалительного препарата (триамцинолона ацетонид) на состояние животных и их глаз, морфологические изменения сетчатки и хориоидей.

5. Впервые изучено изменение экспрессии циклооксигеназ в сетчатке и хориоидее на разных стадиях развития заболевания в диспазной модели воспалительного процесса у крыс и проанализировали действие нестероидного противовоспалительного препарата (лорноксикам) и стероидного противовоспалительного препарата (триамцинолона ацетонид) на неё.

4. Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационное исследование Тихонович М.В. носит прикладную направленность, тем самым представляя несомненный интерес для внедрения в практику работы офтальмологических учреждений, а также использования в педагогическом процессе при подготовке и совершенствовании офтальмологов, физиологов, патологических физиологов и фармакологов, занимающихся проблемами процессов воспаления и пролиферации в глазу.

Разработана и внедрена в практику ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова диспазная модель воспалительного процесса в глазу у крыс, приводящего к развитию ПВР. Доказана высокая информативность и воспроизводимость результатов при моделировании данного процесса путем интравитреального введения 2 мкл раствора диспазы в дозе 0,015 U/мкл в глаз крысы. При этом на 42-ые сутки эксперимента у всех животных наблюдалось развитие выраженного фиброза на поверхности сетчатки. Разработаны и внедрены критерии оценки состояния глаза сетчатки, позволяющие судить о тяжести заболевания на разных сроках его развития.

Полученные новые данные об участии провоспалительных циклооксигеназ в развитии воспаления в глазу при ПВР вошли в курс лекций и семинаров на кафедре физиологии и общей патологии ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова.

Экспериментально установлена высокая эффективность профилактики ПВР с использованием интравитреального и системного применения нестероидного противовоспалительного средства, показано, что при его использовании происходит значимое снижение остроты воспалительного процесса, что снижает вероятность развития преретинальных мембран и выраженность в них фиброзных процессов, улучшается состояние сетчатки.

5. Достоверность выводов и положений, выносимых на защиту, личный вклад автора

Клиническая часть работы выполнена в головной организации ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (генеральный директор – доктор медицинских наук профессор Чухраев А.М.) на базе отдела витреоретинальной хирургии под руководством доктора медицинских наук Иойлевой Е.Э.; экспериментальная часть работы выполнялась на базе кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» под руководством кандидата биологических наук, доцента кафедры физиологии и общей патологии ФФМ МГУ Гавриловой С.А.

Клинические разделы работы выполнены совместно с врачом-офтальмологом высшей категории отдела витреоретинальной хирургии ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России кандидатом медицинских наук Лыскиным П.В.

Научные положения обоснованы достаточным количеством клинического и экспериментального материала. В диссертационной работе использован комплексный методический подход. Автор продемонстрировал владение как стандартными методами офтальмологического обследования пациентов и выполнения ряда хирургических вмешательств, так и моделирования глазной патологии у животных и сложными лабораторными методами исследования, такими как ПЦР-анализ и имmunогистохимия. Анализ полученных данных проведен с использованием методов математической статистики.

Сформулированные в диссертации выводы обоснованы результатами проведенного исследования.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

6. Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы в практике

1. Рекомендуется включить результаты по роли циклооксигеназ в функционировании сетчатки глаза и регуляции ими ростовых процессов в условиях изменяющейся синтетической активности в учебный курс офтальмологии, физиологии и фармакологии для студентов медиков и биологов.

2. Рекомендуется созданную модель воспалительного процесса в глазу у крыс использовать как корректную модель изучения метаболизма сетчатки и хориоидей в условиях воспаления и для оценки противовоспалительной терапии. Рекомендуется разработанную модель применять для оценки профилактического действия лекарственных препаратов на пролиферативные процессы в сетчатке, для разработки новых терапевтических стратегий с последующей перспективой их использования в клинике.

7. Апробация работы и публикации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: на VI всероссийской с международным участием школе-конференции по физиологии кровообращения (Москва, 2016), на 14ом международном конгрессе «EURETINA» (Лондон, 2014), на XI и XII международных научно-практических конференциях «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Москва, 2014 и 2013), на международной конференции «ISOOCB Ocular Cell Biology Conference» (Оксфорд, 2013), и на международном молодежном научном форуме «Ломоносов - 2012» (Москва, 2012).

По теме диссертации опубликовано 16 статей, из них 4 статьи в журналах рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ и 2 статьи в иностранной печати. Имеются 2 патента РФ на изобретение.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

1. Разработанную модель было бы корректнее рассматривать как модельuveального воспаления с пролиферативными проявлениями.

2. Морфологическую оценку воспалительных явлений в глазу правильнее было проводить на основании морфологической выраженности воспалительного процесса, а не только методом выявления объема патологических структур.

3. Настоящее диссертационное исследование обосновывает целесообразность, но не даёт оснований для включения препарата лорноксикама в схему терапевтической профилактики пролиферативной витреоретинопатии у людей, перенесших хирургическое лечение регматогенной отслойки сетчатки и отслойки сетчатки, осложненной ПВР, так как для этого требуется проведение дальнейших клинических исследований.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Тихонович Марины Валерьевны «Обоснование применения нестероидной противовоспалительной терапии для профилактики развития пролиферативной витреоретинопатии» является завершенным научно-квалификационным трудом, выполненным на современном методологическом уровне. В работе содержится решение актуальной задачи офтальмологии, а именно изучено участие ряда провоспалительных факторов в развитии пролиферативной витреоретинопатии, роль экспрессии циклооксигеназ в развитии воспалительного процесса во внутренних структурах глаза, и обосновано применение нестероидного противовоспалительного препарата (лорноксикама) для профилактики развития данного заболевания.

По своей актуальности и научно-практической значимости работа Тихонович М.В. соответствует требованиям п. 9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.), предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения

искомой степени по специальностям 14.01.07 – глазные болезни и 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании Экспертной комиссии Учёного совета ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 10 от 09 января 2017 г.

Начальник отдела патологической анатомии и гистологии ФГБУ
"МНИИ ГБ им. Гельмгольца" Минздрава России,
д.м.н., профессор



Хорошилова-Маслова И.П.

Начальник отдела патофизиологии и биохимии
ФГБУ "МНИИ ГБ им. Гельмгольца" Минздрава России,
д.б.н., профессор
специальность 03.00.04 биохимия

Чеснокова Н. Б.

Заверяю. Учёный секретарь
ФГБУ "МНИИ ГБ им. Гельмгольца" Минздрава России,
кандидат мед.наук

Орлова Е.Н.