

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы Белодедовой Александры Владимировны на тему «Диагностика и хирургическое лечение кератоконуса на основе углубленного изучения генетических аспектов заболевания и фемто-ассистированной кератопластики», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.07 – глазные болезни и 03.02.07 – генетика.

Актуальность

Кератоконус – дегенеративное невоспалительное заболевание глаз, при котором роговица из-за структурных изменений истончается и принимает коническую форму. Кератоконус принято считать мультифакториальным заболеванием, имеющим как генетические механизмы развития, так и влияние факторов окружающей среды. Современными учеными доказана и признается генетическая обусловленность возникновения кератоконуса. Различными группами авторов изучалась и была подтверждена в исследованиях конкордантность по кератоконусу между как монозиготными, так и дизиготными близнецами, что однозначно отражает высокую степень наследуемости заболевания.

В настоящее время, ввиду отсутствия подтвержденных во всех популяциях достоверных вариантов кератоконуса, генетическая диагностика заболевания имеет экспериментальный характер и в плановом порядке не проводится. В клинической практике диагноз выставляется исходя из клинических проявлений, по данным физикальных и инструментальных исследований, однако они не обеспечивают детекцию его доклинических стадий. В связи с этим особый интерес представляет молекулярно-генетическая диагностика данного заболевания.

В данной работе исследовались варианты rs1536482 и rs7044529 в гене COL5A1, rs2286194 в гене HGF, rs4954218 в гене MAP3K19, rs4839200 в гене

KCND3, rs2721051 вблизи гена FOXO1, rs1324183, расположенный между генами MPDZ и NF1B, и rs121908120 в гене WNT10A.

Данные варианты были предварительно отобраны по данным литературы. Из исследования исключали варианты, которые были выявлены как каузальные только на выборках пациентов, где кератоконус входил в симптомокомплекс синдромального состояния. В ходе исследования отбирали варианты, заявленные как кандидатные в исследованиях, выполненных на популяциях из Европы, Северной Америки и Австралии, так называемые популяции европейского происхождения (European descent). Одним из основных условий было знание точных координат варианта. В данном анализе не были рассмотрены исследования генетических причин кератоконуса, выполненные с помощью анализа сцепления генов в семейных случаях кератоконуса, если в результате их и дальнейших работ не были установлены конкретные координаты варианта. Таким образом, основными источниками кандидатных вариантов являлись полногеномные исследования ассоциаций (genome-wide association study – GWAS) и исследования по генотипированию отдельных вариантов.

В клинической части работы диссертантом проводится разработка и изучение результатов модифицированной фемто-ассистированной техники передней глубокой послойной кератопластики с созданием интрастромальных тоннелей. Развитие данной техники и ее активное внедрение в клиническую практику является актуальным так как позволит сократить расход донорского материала, сократить количество интраоперационных осложнений и время проведения хирургического вмешательства.

Научная новизна и практическая значимость

Впервые в российской выборке пациентов европейского происхождения было проведено генотипирование на вышеуказанные варианты.

Из восьми вариантов, отобранных для проведения генотипирования, среди пациентов с кератоконусом, выявлена значимая разница в частоте

встречаемости маркерной аллели варианта только для двух из них – rs1536482 рядом с COL5A1 и rs2721051 вблизи гена FOXO1 (значение $p < 0,05$) (таблица 8). Значения rs1324183 между генами MPDZ и NF1B. также приближались к статистически значимым показателям, однако не достигли уровня значимости.

В результате сравнения частоты встречаемости искомым аллелей в российской популяции и популяциях европейского происхождения в ходе мета-анализа, обнаружено, что варианты rs1536482 и rs7044529 в гене COL5A1, rs2721051 вблизи гена FOXO1, имели сопоставимые результаты, что делает их перспективными для дальнейшего изучения.

В ходе клинической части работы диссертантом была разработана модифицированная техника проведения передней глубокой послойной фемто-ассистированной кератопластики на низкоэнергетическом фемтосекундном лазере с созданием интрастромальных тоннелей.

Обоснованность и достоверность

По результатам исследования диссертантом опубликовано 3 научные работы в журналах, рецензируемых ВАК РФ. На предложенную в работе хирургическую технику получен патент РФ на изобретение. Материалы диссертации доложены на российских и международных офтальмологических конференциях.

Заключение

Диссертационная работа Белодедовой Александры Владимировны на тему «Диагностика и хирургическое лечение кератоконуса на основе углубленного изучения генетических аспектов заболевания и фемто-ассистированной кератопластики» является научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальных научно-практических задач – изучение генетических аспектов развития кератоконуса у пациентов российской популяции, а так же разработку модифицированной фемто-ассистированной техники проведения передней глубокой послойной кератопластики.

По своей актуальности, научной новизне, методическому уровню, научно-практической значимости разработанных мероприятий диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.07 – глазные болезни и 03.02.07 – генетика.

Заведующий лабораторией функциональной геномики

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр

имени академика Н.П. Бочкова»,

кандидат биологических наук

Скоблов Михаил Юрьевич

«25» марта 2020 г.

Подпись Скоблова М.Ю. заверяю

Ученый секретарь

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр

имени академика Н.П. Бочкова»,

кандидат медицинских наук

Воронина Екатерина Сергеевна



Фактический адрес: 115522 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Телефон: +7 (499) 612-80-45

Сайт в интернете: <https://med-gen.ru/>

E-mail: mskoblov@gmail.com