

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.014.01
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-
ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС «МИКРОХИРУРГИИ ГЛАЗА» ИМЕНИ
АКАДЕМИКА С.Н. ФЁДОРОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 16.03.2020 г. № 4

О присуждении Воскресенской Анне Александровне, гражданке Российской Федерации, **учёной степени кандидата медицинских наук.**

Диссертация "Разработка клинико-диагностического алгоритма исследований для прогнозирования течения РАХ6-ассоциированной врожденной аниридии" по специальности 14.01.07 – Глазные болезни принята к защите 23.12.2019 г., протокол № 29, диссертационным советом Д 208.014.01 на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс» «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д.59А), утвержденного 06.04.2001 г. № 912-в, переутвержденного приказом Минобрнауки России от 09.01.2007 г. № 2, переутвержденного приказом Минобрнауки России от 6.04.2018 г. №362/нк.

Соискатель, Воскресенская Анна Александровна, 1981 года рождения, в 2005 г. с отличием окончила Казанский государственный медицинский университет по специальности «Лечебное дело». В период с 2005 по 2007 г. проходила обучение в ординатуре по специальности «Офтальмология», по завершения которой в 2007 г. принята на должность врача-офтальмолога витреоретинального отделения, а с 2013 г. по настоящее время – врача отделения амбулаторной хирургии и консервативных методов лечения Чебоксарского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Приказом № 264 от 14.12.2016 **прикреплена** для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук к отделу микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей Головной организации Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на базе Чебоксарского филиала Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – Поздеева Надежда Александровна, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе (с 01.01.2020 директор) Чебоксарского филиала Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант – Марахонов Андрей Владимирович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова».

Официальные оппоненты:

Круглова Татьяна Борисовна д.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей ФГБУ «НМИЦ Глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России.

Шеремет Наталия Леонидовна, д.м.н., главный научный сотрудник отделения патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России **в своем положительном заключении,** подготовленном профессором кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, доктором медицинских наук, Арутюнян Лусине Левоновной, **указала, что** диссертационная работа Воскресенской Анны Александровны «Разработка клинико-диагностического алгоритма исследований для прогнозирования течения *РАХ6*-ассоциированной врожденной аниридии» является завершённой научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методологическом уровне. В работе содержится решение актуальной задачи офтальмологии, а именно изучение орфанного заболевания и возможностей прогнозирования его течения, в том числе на основе анализа гено-фенотипических зависимостей.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Воскресенской А.А. соответствует критериям п. 9, установленным «Положением о присуждения учёных степеней»,

утверждённым постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842. (в ред. от 28.08.2017 г., №1024.), предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Воскресенская А.А. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – Глазные болезни.

По теме диссертации соискатель имеет 20 научных работ, из них: 14 в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, а также 2 публикации в зарубежных изданиях, индексируемых в Web of Science и Scopus; 1 практическое руководство, 1 патент на изобретение и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Воскресенская, А.А. Клинические аспекты врожденной аниридии в России / А.А. Воскресенская, Н.А. Поздеева, О.В. Хлебникова и др. // Практическая медицина. – 2015. – Т. 1, № 2. – С. 7–15.
2. Поздеева, Н.А. Медицинская реабилитация пациентов с врожденной аниридной / Н.А. Поздеева, Н.П. Паштаев, А.А. Воскресенская, И.А. Фролычев // Практическая медицина. – 2015. – Т. 1, № 2. – С. 21–25.
3. Васильева, Т.А. Генетические аспекты врожденной аниридии / Т.А. Васильева, Н.А. Поздеева, А.А. Воскресенская и др. // Практическая медицина. – 2015. – Т. 1, № 2. – С. 26–33.
4. Хлебникова, О.В. Клинико-генетическая характеристика врожденной изолированной аниридии в России / О.В. Хлебникова, Т.А. Васильева, Н.А. Поздеева, А.А. Воскресенская и др. // Медицинская генетика. – 2015. – № 4. – С. 178.
5. Васильева, Т.А. Изучение генетических основ и разработка протоколов для диагностики наследственных заболеваний органа зрения на примере врожденной аниридии / Т.А. Васильева, О.В. Хлебникова, А.В. Марахонов и др. // Медицинская генетика. – 2016. – № 6. – С. 37–43.

6. Воскресенская, А.А. Клинические особенности врожденной аниридии в детском возрасте / А.А. Воскресенская, Н.А. Поздеева, Т.А. Васильева и др. // Российская педиатрическая офтальмология. – 2016. – № 3. – С. 121–129.
7. Паштаев, Н.П. Сравнительный анализ информативности исследования палисад Фогта методами оптической когерентной томографии и лазерной сканирующей конфокальной микроскопии в норме / Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева, А.А. Воскресенская и др. // Вестник офтальмологии. – 2017. – № 1. – С. 60–69.
8. Vasilyeva, T.A. A molecular analysis of patients with aniridia in Russian Federation broadens the spectrum of PAX6 mutations / T.A. Vasilyeva, A.A. Voskresenskaya, B. Käsmann-Kellner et al. // Clin. Genet. – 2017. – Vol. 92, № 6. – P. 639–644.
9. Voskresenskaya, A. Clinical and morphological manifestations of aniridia-associated keratopathy on anterior segment optical coherence tomography and in vivo confocal microscopy / A. Voskresenskaya, N. Pozdeyeva, T. Vasilyeva et al. // Ocul. Surf. – 2017. – Vol. 15, № 4. – P. 759–769.
10. Воскресенская, А.А. Аниридийная кератопатия / А.А. Воскресенская, Н.А. Поздеева, Т.А. Васильева, Р.А. Зинченко // Практическая медицина. – 2017. – № 9. – С. 139–143.
11. Васильева, Т.А. Дифференциальная диагностика наследственных форм врожденной аниридии с позиций современной генетики / Т.А. Васильева, А.А. Воскресенская, О.В. Хлебникова и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – Т. 72, № 4. – С. 233–241.
12. Воскресенская, А.А. Диагностические возможности оптической когерентной томографии и лазерной сканирующей конфокальной микроскопии в изучении проявлений аниридийной кератопатии / А.А. Воскресенская, Н.А. Поздеева, Т.А. Васильева и др. // Вестник офтальмологии. – 2017. – Т. 133, № 6. – С. 30–44.

13. Марахонов, А.В. Опыт применения медицинской технологии диагностики врожденной аниридии в ФГБНУ «МГНЦ» / А.В. Марахонов, Т.А. Васильева, А.А. Воскресенская и соавт. // Медицинская генетика. – 2017. – Т. 16, № 11. – С. 23–26.

14. Васильева, Т.А. Клинико-молекулярно-генетические особенности врожденной аниридии / Т.А. Васильева, А.А. Воскресенская, В.В. Кадышев и др. // Клиническая офтальмология. – 2018. – № 1. – С. 7–12.

15. Ломакина, Л.С. Модель и алгоритм выявления межтритивных зависимостей на основе априорных статистических данных в офтальмологии / Л.С. Ломакина, Н.А. Поздеева, Д.В. Ломакин и др. // Научно-технический вестник Поволжья. – 2018. – № 10. – С. 185–188.

16. Васильева, Т.А. Характеристика гена Рахб и роль его мутаций в развитии наследственной патологии органа зрения / Т.А. Васильева, А.А. Воскресенская, Н.А. Поздеева и др. // Генетика. – 2018. – № 9. – С. 979–987.

Изобретения

1. Поздеева Н.А., Воскресенская А.А., Гаглоев Б.В., Шипунов А.А. Способ прогнозирования безопасности хирургического лечения у пациентов с кератопатией на фоне врожденной аниридии. Патент РФ № 2654756. Оpubл. 24.05.2018; Бюл. № 15.

2. Канев О.К., Воскресенская А.А., Поздеева Н.А., Ломакин Д.В., Ломакина Л.С. Выявление межтритивной взаимосвязи между типами мутации гена РАХб и клиническими проявлениями врожденной аниридии в офтальмологии. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019612211 от 13.02.2019.

Учебное пособие

Паштаев, Н.П. Медицинское сопровождение пациентов с аниридной кератопатией / Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева, А.А. Воскресенская; Чебоксарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова. – Чебоксары, 2015. – 20 с.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. от заведующей кафедрой офтальмологии Казанской государственной медицинской академии, кандидата медицинских наук, **Абдуллаевой Эльмиры Абдуллаевны**, г. Казань;
2. от заместителя генерального директора по хирургии и лечебному контролю Екатеринбургского центра МНТК «Микрохирургия глаза», кандидата медицинских наук, **Фечина Олега Борисовича**, г. Екатеринбург;
3. от заместителя директора по лечебной работе Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, кандидата медицинских наук, **Егоровой Елены Владиленовны**, г. Новосибирск;
4. от доцента кафедры офтальмологии Самарского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук, **Жуковой Ольги Владимировны**, г. Самара;
5. от заведующей кафедрой глазных болезней Саратовского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук, **Каменских Татьяны Григорьевны**, г. Саратов.

Отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, Круглова Татьяна Борисовна и доктор медицинских наук, Шеремет Наталия Леонидовна являются известными учеными в области

офтальмологии, имеют публикации по теме защищаемой диссертации и дали свое согласие на оппонирование.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России известна своими научными исследованиями в области офтальмологии, и учеными, способными оценить научную и практическую ценность диссертации. Ведущая организация дало свое согласие на оппонирование.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработанный клинико-диагностический алгоритм обследования пациентов с *РАХ6*-ассоциированной врожденной аниридией, включающий анализ клинико-функциональных нарушений органа зрения с определением глазных проявлений, изменчивых во времени и по степени тяжести, оценку морфологических изменений роговицы с выделением двух клинико-морфологических вариантов благоприятного и неблагоприятного течения аниридийной кератопатии, а также верификацию генетических дефектов, локализующихся в кодирующих и удаленных 3'-*цис*-регуляторных областях гена *РАХ6*, позволяет прогнозировать дальнейшее течение данной офтальмопатологии.

Выявленные сходства между клиническими проявлениями инактивирующих мутаций и делеций региона 11p13 с захватом гена *РАХ6*, заключающиеся в сопоставимой остроте зрения, одинаковой частоте полной аниридии, нистагма, аниридийной кератопатии, катаракты, подвывиха хрусталика, глаукомы, гипоплазии фовеа 4-й степени, герминативных структур лимба, и их отличия от глазного статуса пациентов с делециями удаленных 3'-*цис*-регуляторных областей гена *РАХ6*, соответствующего легкой степени тяжести офтальмологических проявлений в виде высокой

остроты зрения, отсутствия нистагма, аниридийной кератопатии, наличия лимбальных палисад Фогта и структурной сохранности макулярной области, существенно влияют на выбор лечебной тактики ведения пациентов с *РАХ6*-ассоциированной врожденной аниридией.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Описана фенотипическая картина офтальмологических проявлений *РАХ6*-ассоциированной врожденной аниридии в популяции российских пациентов, характеризующаяся достоверным увеличением частоты встречаемости катаракты, подвывиха хрусталика, тяжелых стадий аниридийной кератопатии, слепоты и птоза у взрослых субъектов и отсутствием разницы в количестве случаев нистагма, глаукомы, гипоплазии фовеа, аномалий рефракций и косоглазия между пациентами младшей и старшей возрастных групп.

Представлен альтернативный способ оценки сохранности прогениторных структур лимба на основе оптической когерентной томографии в режиме En Face, отличающийся от лазерной сканирующей конфокальной микроскопии неинвазивностью, быстротой, панорамностью получаемых снимков и возможностью применения в педиатрической практике.

Разработана прогрессивная шкала комплексной оценки тяжести глазного фенотипа, позволяющая систематизировать структурные и функциональные нарушения органа зрения у пациентов с *РАХ6*-ассоциированной врожденной аниридией.

Разработана вероятностная математическая модель анализа гено-фенотипических зависимостей, позволяющая выявить взаимосвязи между типом мутаций и клиническими проявлениями *РАХ6*-ассоциированной врожденной аниридии.

Разработан алгоритм прогнозирования течения *РАХ6*-ассоциированной врожденной аниридии в зависимости от типа мутационных дефектов,

затрагивающих кодирующие и удаленные 3'-*цис*-регуляторные области гена *PAX6*.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Выявленные особенности клинической картины *PAX6*-ассоциированной врожденной аниридии формируют полный офтальмологический портрет пациента с аниридийным синдромом в разных возрастных группах, что способствует целостному пониманию панокулярного характера глазных нарушений и обуславливает необходимость прицельной диагностики возможных осложнений.

Морфологические изменения, обнаруживаемые при помощи лазерной сканирующей конфокальной микроскопии, позволяют прогнозировать благоприятное и неблагоприятное течение аниридийной кератопатии на основе выявления сохранных прогениторных структур лимба и выраженности признаков лимбальной недостаточности, что может служить основой для дальнейшего поиска корреляций между существующими нарушениями и результатами молекулярной диагностики *PAX6*-ассоциированной врожденной аниридии.

Установленная высокая информативность оптической когерентной томографии роговицы в оценке сохранности прогениторных лимбальных структур у пациентов с аниридийной кератопатией и неинвазивный характер процедуры определяют целесообразность ее использования для обследования пациентов с патологией роговицы на фоне лимбальной недостаточности.

Разработанная балльная система оценки глазных проявлений *PAX6*-ассоциированной врожденной аниридии, включающая совокупность индивидуальных особенностей офтальмологического статуса, позволяет определить степень тяжести глазного фенотипа.

Картина классического фенотипа *РАХб*-ассоциированной врожденной аниридии у носителей мутаций, ведущих к потере функции белка, характеризуется неоднородной тяжестью глазных проявлений, проградентным характером течения аниридийной кератопатии и риском ее прогрессирования в послеоперационном периоде, что определяет необходимость взвешенного подхода к выбору тактики хирургического лечения данной категории пациентов.

Уникальность клинической картины пациентов с делециями 3'-*цис*-регуляторного региона *РАХб*, отличающейся от классического аниридийного фенотипа, позволяет выделить ее в отдельный гено-фенотипический вариант, обладающий благоприятным зрительным прогнозом и хорошей переносимостью хирургических вмешательств.

Разработанный клинико-диагностический алгоритм прогнозирования течения *РАХб*-ассоциированной врожденной аниридии обеспечивает системный подход к эффективному решению лечебных задач с определением индивидуальной тактики ведения пациентов с данным врожденным пороком развития.

Оценка достоверности результатов исследований выявила:

- теория** построена на известных для офтальмологии данных, согласуется с данными, полученными в ряде подобных научных исследований;
- идея базируется** на анализе и обобщении знаний российских и зарубежных авторов, полученных ранее по рассматриваемой тематике;
- использованы** сравнения авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;
- установлено** качественное совпадение результатов, полученных в ходе исследования с результатами, представленными в части независимых источников по данной тематике;
- использованы** современные методы, применяемые в клинических исследованиях, современные методы сбора и обработки информации.

Личный вклад соискателя состоит в:

- разработке дизайна исследования;
- проведении клинико-функциональных обследований пациентов;
- выявлении клинико-функциональных и морфологических отличий у пациентов с мутациями в кодирующей и удаленной 3'-*цис*-регуляторной области гена *PAX6*;
- ассистировании и самостоятельном проведении хирургических вмешательств;
- динамическом наблюдении за пациентами;
- анализе и статистической обработке полученных результатов;
- подготовке публикаций по выполненной работе;
- неоднократном представлении материалов диссертации на отечественных и зарубежных научных конференциях.

На заседании 16 марта 2020 г. диссертационный совет принял решение присудить Воскресенской А.А. ученую степень кандидата медицинских наук.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, большим объемом выполненных исследований, достаточным для решения поставленных задач, обоснованностью основных положений и выводов диссертации.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 19 докторов медицинских наук (по специальности 14.01.07 – Глазные болезни), участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

«16» марта 2020 г.



Дога А.В.

Мушкова И.А.