

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Файзрахманова Рината Рустамовича
на диссертационную работу Ким Светланы Михайловны
«Клинико-экспериментальное обоснование назначения
мелатонинсодержащей терапии перед факоэмульсификацией катаракты
пациентам с начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной
дегенерации», представленную на соискание учёной степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.1.5. – офтальмология

Актуальность темы диссертации

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является ведущей причиной слепоты во всем мире. Патогенез данного заболевания до конца не ясен, многие исследователи сходятся во мнении, что ВМД является следствием комплексных процессов, включающих возрастные изменения пигментного эпителия сетчатки, мембраны Бруха, хориокапилляров и добавочных патологических процессов, одними из которых являются оксидативный стресс и местная воспалительная реакция. Учитывая частое сочетание ВМД и катаракты в одном глазу, вероятность риска ускоренного, опосредованно индуцированного прогрессирования дегенеративных процессов в макулярной области после хирургического удаления хрусталика увеличивается в несколько раз. Однако, несмотря на широкое признание проблемы и понимание ее важности, она все еще нуждается в систематическом изучении. Существует ряд белков, изучение которых на данный момент наиболее актуально в области глазных заболеваний, один из них – гормон мелатонин. Мелатонин обладает сильными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, которые predispose его защитную роль при многих патологиях человека, связанных с окислительным стрессом и воспалением, включая преждевременное старение и дегенеративные заболевания. Следовательно, мелатонин может играть

существенную роль в патогенезе ВМД. Несколько исследований показали, что мелатонин способен оказывать защитное действие против повреждения клеток пигментного эпителия сетчатки, вызванного активными формами кислорода, что показывает перспективность изучения мелатонина в качестве профилактического и терапевтического средства при лечении ВМД. Окислительный стресс и местные воспалительные реакции изменяют важнейшие гомеостатические механизмы, что приводит к изменениям протеомного микроокружения, в частности, слезной жидкости, что имеет решающее значение для правильного клеточного функционирования. Однако, несмотря на то, что слезная жидкость стала предметом особого внимания многих исследователей, в настоящее время не установлена концентрация мелатонина в ней. Также практически полностью отсутствуют литературные данные, показывающие закономерность между содержанием мелатонина, стадиями ВМД и причин объясняющих такие изменения, что подчеркивает актуальность исследований в этой области.

Актуальность диссертационной работы Ким С.М. определяется её значимостью, как в области фундаментальных исследований, направленных на более глубокое понимание механизмов развития ВМД; так и в сфере дальнейшего применения полученных результатов на практике, представляя интерес для практикующих врачей офтальмологов.

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

Критический подход в изучении отечественных и зарубежных публикаций по теме диссертационного исследования и глубокий, всесторонний анализ полученных результатов легли в основу научных положений, выносимых на защиту.

При выполнении диссертационной работы автором были использованы современные и корректные методы исследования. Обоснованность и четкий

методологический подход позволили в полной мере реализовать задачи, поставленные в работе. Использование современных методов обеспечили необходимую точность измерений. Методика формирования групп сравнения, размер выборки и использование адекватных поставленным задачам методов статистической обработки позволили автору получить большой объем фактического материала. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, убедительно аргументированы и полностью соответствуют целям и задачам исследования. Положения, выносимые на защиту дают полное представление о концепции работы.

Полученные автором данные достойно представлены на научных конференциях различного уровня, а также опубликованы в ведущих научных изданиях. По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 9 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований (в том числе 4 – в журналах, индексируемых в базах данных Scopus), 1 – в зарубежном издании. По теме диссертационной работы получен 1 патент РФ на изобретение.

Достоверность полученных результатов в ходе исследования не вызывает сомнений.

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

В диссертации С.М. Ким представлены результаты, обладающие научной новизной. Создана *in vivo* экспериментальная модель фототоксической и лазериндуцированной центральной дегенерации сетчатки интравитреальным способом. Впервые доказана антиапоптотическая активность мелатонина с торможением дистрофических процессов сетчатки в эксперименте. Впервые изучены системные и локальные нарушения

содержания мелатонина у пациентов с катарактой и возрастной макулярной дегенерацией в разной стадии заболевания. Выявлено, что снижение уровня мелатонина является фактором риска прогрессирования возрастной макулярной дегенерации. Впервые установлена связь между уровнем мелатонина в сыворотке крови, слезной жидкости и показателями цитокинов (интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-8) в исследованных биоматериалах у пациентов с катарактой, начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации до и после факоэмульсификации катаракты с применением мелатонина и без него. Впервые исследовано влияние мелатонина на клиничко-морфологические и иммунологические параметры у пациентов с катарактой, начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации после хирургии катаракты.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Глубокий, всесторонний анализ полученных данных позволили Ким Светлане Михайловне сформулировать выводы, основанные на научных результатах, которые полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Полученные Ким С.М. данные, с одной стороны, относятся к области фундаментальных знаний, так как дополняют представления о патогенезе ВМД. В то время, как с другой стороны служат основой для разработки алгоритма медицинской технологии мелатонинсодержащей терапии перед факоэмульсификацией катаракты пациентам с начальной и промежуточной стадиями ВМД.

Сформулированные в ходе выполнения диссертационной работы выводы и практические рекомендации представляют научный и практический интерес для врачей офтальмологов. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК

«Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, а также в глазных отделениях ряда российских больниц (Самара, Пенза, Киров, Ижевск). Результаты и положения работы включены в программу теоретических и практических занятий на циклах тематического усовершенствования врачей и обучения ординаторов в Оренбургском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, в учебный план кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ, кафедры офтальмологии Самарского Государственного медицинского университета, кафедре глазных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность

Диссертационная работа Ким С.М. написана хорошим литературным языком на 176 листах по общепринятому плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, включающего 42 отечественных и 174 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 41 рисунком и 25 таблицами.

Во введении автор описывает актуальность имеющейся научной проблемы, формулирует цель, задачи исследования. Первая глава диссертационной работы является обзором литературы и содержит информацию об имеющихся на сегодняшний день данных по изучаемой проблеме. В частности, достаточно подробно рассматриваются материалы публикаций, посвященных актуальным вопросам клинико-биологических исследований ВМД, что необходимо для обоснования постановки цели и задач диссертационного исследования. Во второй главе автором подробно описаны использованные методы исследования. Автором были соблюдены биоэтические принципы проведения исследований. Методический уровень

работы можно охарактеризовать, как соответствующий требованиям современной науки. Результаты исследования представлены в трёх главах. Глава 3 посвящена изложению результатов экспериментального исследования влияния мелатонина на состояние сетчатки при моделировании центральной дегенерации; в главе 4 представлены данные влияние мелатонинсодержащей терапии на клиничко-морфологические и иммунологические параметры у пациентов с ВМД и катарактой до и после факоэмульсификации катаракты; в главе 5 представлен алгоритм медицинской технологии назначения мелатонинсодержащей терапии перед факоэмульсификацией катаракты пациентам с начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерацией.

Материал изложен четко и последовательно, хорошо иллюстрирован и, что важно, отдельные параграфы внутри глав завершаются лаконичными обобщениями. Результаты исследования подробно обсуждены. В процессе объяснения результатов диссертант опирается на представленные в литературе точки зрения относительно рассматриваемых вопросов, а также высказывает собственные идеи о причинах и механизмах, обуславливающих действия мелатонина. С.М. Ким сделаны обоснованные теоретические обобщения и заключения. Диссертационная работа содержит 5 выводов, которые четко сформулированы, резюмируют полученные данные и полностью соответствуют поставленным задачам.

Вопросы и замечания

По диссертационной работе принципиальных замечаний нет.

В качестве дискуссионных следует выделить два положения.

1. В связи с чем обусловлен выбор именно интерлейкина-8 и интерлейкина-1 β для определения в слезной жидкости у пациентов с ВМД?
2. Почему не проводилась оценка данных провоспалительных цитокинов в крови у пациентов?

Заключение

Диссертационная работа Ким Светланы Михайловны «Клинико-экспериментальное обоснование назначения мелатонинсодержащей терапии перед факоэмульсификацией катаракты пациентам с начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации» является самостоятельным завершенным научным трудом, выполненным на высоком научно-методическом уровне и представляющим интерес для решения проблемы назначения мелатонинсодержащей терапии перед факоэмульсификацией катаракты пациентам с ВМД.

Диссертационная работа Ким Светланы Михайловны 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 специальности 3.1.5. – офтальмология, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой глазных болезней
Института усовершенствования врачей,
заведующий Центром офтальмологии ФГБУ
«НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава
России, доктор медицинских наук
«ЗАВЕРЯЮ»



Р.Р. Файзрахманов

Заместитель генерального директора по
научной и образовательной деятельности
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, кандидат медицинских
наук



А.А. Пулин

«16» 12 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.

Телефон: 8(499) 464-03-03

Факс: +7 (499) 463-65-30.

Адрес электронной почты: info@pirogov-center.ru

Официальный сайт в сети Интернет: www.pirogov-center.ru