

## ОТЗЫВ

оппонента доктора медицинских наук, профессора Кочергина Сергея Александровича на диссертационную работу Ким Светланы Михайловны на тему «Клинико-экспериментальное обоснование назначения мелатонинсодержащей терапии перед фактоэмульсификацией 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 потери центрального зрения у пожилых лиц, в том числе в экономически развитых странах. Тяжесть заболевания обусловлена центральной локализацией процесса, двусторонним характером поражения и хроническим, неуклонно прогрессирующим течением. Учитывая частое сочетание ВМД и катаракты в одном глазу, хирургическое удаление хрусталика, по данным литературы, относится к возможным факторам, ассоциированным с развитием и прогрессированием ВМД.

Патогенез ВМД до конца не ясен, но по данным многих исследователей известно, что на развитие заболевания влияют следующие факторы: оксидативный стресс, ишемия, местная воспалительная реакция, возрастные изменения в пигментном эпителии сетчатки, мембране Бруха, хориокапиллярах.

В последние годы все большее внимание привлечено к потенциальным свойствам мелатонина в аспекте предупреждения прогрессирования и профилактики ВМД. Помимо ритморганизующего эффекта мелатонин обладает выраженным антиоксидантным и иммуномодулирующим действием. Иммуномодулирующее свойство мелатонина связано с его способностью ограничивать выраженность воспалительного процесса. Мелатонин регулирует метаболизм и эффективно защищает клетки против

токсичности бета-амилоида, оксидативного повреждения и гибели клеток (апоптоза).

Исследование Ким С.М. посвящено изучению возможности снижения риска прогрессирования ВМД после факоемульсификации возрастной катаракты на основе экспериментальных и клинических данных. Это и определило цель диссертационной работы – на основании экспериментально-гистологических и клиничко-лабораторных исследований разработать медицинскую технологию, включающую назначение мелатонинсодержащей терапии перед факоемульсификацией катаракты пациентам с начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации для профилактики прогрессирования последней.

Таким образом, поиск объективных предикторов для оценки прогрессирования ВМД, а также поиски эффективных патогенетически ориентированных медикаментозных направлений для профилактики прогрессирования данного заболевания является значимой проблемой для фундаментальной и практической офтальмологии.

В связи с этим работа Ким Светланы Михайловны, посвященная изучению эффективности мелатонинсодержащей терапии перед факоемульсификацией катаракты пациентам с начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации для профилактики прогрессирования последней, представляется актуальной и направленной на повышение эффективности их лечения.

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

Обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объемом экспериментального и клинического материала. Экспериментальные исследования проводились на 21 кроликах (21 глаз), клиническая часть включала обследования и хирургическое лечение 40 пациентов (40 глаз) основной группы, 40 пациентов (40 глаз) контрольной

группы, а также трех референтных групп - 60 пациентов (60 глаз). Дизайн исследования грамотно спланирован, включивший большой объем современных методов исследования: светооптические, морфометрические и иммуногистохимические методы для определения экспрессии проапоптотического белка p53 и антиапоптотического белка bcl-2 исследования в экспериментальной части; в клинической части стандартных офтальмологических обследований проведение мультимодальной диагностики (фотографирование глазного дна, исследования аутофлуоресценции, оптической когерентной томографии с использованием режима ангиографии, микропериметрии, ультразвуковой биомикроскопии). В клинической части выполнялись иммунологические исследования, которые включали определение концентраций мелатонина в слезной жидкости и сыворотке крови, а также провоспалительных цитокинов интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8.

Автором самостоятельно выполнены экспериментальные исследования, ряд клинико-функциональных обследований, забор биологического материала, проведен анализ результатов и их интерпретация, статистическая обработка материала.

Работа проводилась с использованием статистического анализа при сравнении морфометрических показателей в экспериментальной части и клинико-функционального состояния глаз пациентов и возможностей различных диагностических методик до и после операции. Оценку данных экспериментальной части проводили посредством изучения средних значений ключевых показателей. Поскольку все исследуемые группы показателей принадлежат нормальному распределению, что дало основу для применения параметрических методов: нахождения средней арифметической, стандартного отклонения и определения достоверности отклонений посредством t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования клинической части обрабатывались при помощи ряда статистических критериев. Проверка нормальности данных

проводилась только по количественным показателям с использованием критерия Шапиро-Уилка. Ввиду того, что все показатели оказались распределены не нормально, в качестве описательных критериев и методов обработки использовались непараметрические измерения и процедуры. Средние значения были оценены по медиане, размах оценен в интервале 25 и 75 квартилей, значимость межгрупповых различий при попарном сравнении осуществлялась при помощи U-коэффициента Манна-Уитни. Значимость критериев оценивалась на уровне 0,05 и 0,01. Для определения взаимосвязи между показателями был применен коэффициент корреляции  $\tau$ -Кендалла.

Текст диссертации написан грамотно, хорошим литературным языком. Используемые таблицы и рисунки детально иллюстрируют ход исследований и убедительно подтверждают логику формирования выводов и заключений автора.

Автореферат содержит все основные разделы работы и соответствует содержанию диссертации.

Опубликованные 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, 1 патент РФ на изобретение) полностью отражают содержание диссертационной работы.

Материалы диссертации неоднократно обсуждены на российских научно-практических конференциях.

**Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Работа имеет несомненную научную новизну. Впервые доказана антиапоптотическая активность мелатонина с торможением дистрофических процессов сетчатки в экспериментальной модели фототоксической и лазериндуцированной центральной дегенерации сетчатки. 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 ВМД. Впервые установлена связь между уровнем мелатонина в сыворотке крови, слезной жидкости и показателями цитокинов (интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$ , 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**

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что полученные в ней результаты и разработанный алгоритм назначения мелатонинсодержащей терапии перед факоэмульсификацией катаракты пациентам с начальной и промежуточной стадиями ВМД могут быть применены в клинической практике для повышения результативности лечения данной патологии.

Результаты проведенных иммунологических исследований и мультимодальной диагностики в отдаленные сроки наблюдения подтвердили эффективность разработанного алгоритма, продемонстрировав снижение воспалительной реакции после факоэмульсификации возрастной катаракты, улучшение состояния структур сетчатки и снижение риска прогрессирования ВМД.

Практическая и научная значимость работы также определена внедрением основных положений диссертации в клиническую практику. Результаты исследований и разработанная методика внедрены в практическую деятельность филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, а также в глазных отделениях ГАУЗ «Оренбургской областной клинической

больнице», Самарской областной клинической офтальмологической больнице им. Т.И. Ерошевского, ГБУЗ «Пензенской областной офтальмологической больнице», Кировской клинической офтальмологической больнице, БУЗ УР «Республиканской офтальмологической клинической больнице МЗ УР».

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенность**

Диссертация построена традиционно, изложена на 175 листах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей объект и методы исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы содержит 216 источников, из них 42 на русском языке и 174 – на иностранном языке. Работа иллюстрирована 41 рисунком и 25 таблицами.

Во введении диссертант обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель, задачи, научную и практическую значимость работы. Здесь же диссертант сообщает об апробации основных положений диссертации, ее структуре и объеме, публикациях, а также положениях, выносимых на защиту.

В обзоре литературы, который представляет собой первую главу, диссертант затрагивает вопросы патогенеза, факторов риска развития и прогрессирования ВМД; актуальность медикаментозных подходов применения мелатонина при данной патологии; высокий потенциал применения экспериментальных моделей ВМД на лабораторных животных с целью изучения патофизиологии данного заболевания и стратегий его лечения; в то же время отсутствие информации о концентрации мелатонина в слезной жидкости условно-здоровых пациентов и пациентов с ВМД и катарактой, а также его корреляции с клинико-морфологическими и иммунологическими показателями. Все вышеуказанное и определило актуальность данного диссертационного исследования.

Во второй главе диссертант описывает материал и методы исследований, состоящие из экспериментальной и клинической частей. Автором подробно представлена структура и методика эксперимента, проводимые инструментальные и морфологические исследования на глазах экспериментальных животных, а также общая характеристика больных и клинические методы исследований пациентов.

В третьей главе диссертации описаны результаты экспериментально-гистологических исследований опытной и контрольной групп животных, в которых была проведена оценка реорганизации, про- и антиапоптотической характеристик цитоархитектоники сетчатки на модели центральной дегенерации сетчатки, основанной на комплексном лазер-индуцированном воздействии и фототоксическом повреждении сетчатки

В четвертой главе автор приводит подробное описание концентраций мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с ВМД и возрастной катарактой исследуемых групп и групп сравнения, оценку корреляционной связи между мелатонином в биологических средах с факторами риска развития ВМД, а также анализ влияния мелатонинсодержащей терапии на концентрации мелатонина в сыворотке крови, мелатонина и провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$  в слезной жидкости до и в различные сроки после проведения факоемульсификации;

В пятой главе представлены результаты клинико-функциональных показателей у пациентов основной и контрольной групп до и после хирургического лечения катаракты, алгоритм медицинской технологии назначения мелатонинсодержащей терапии перед факоемульсификацией возрастной катаракты пациентам с начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации. Результаты проведенной мультимодальной диагностики в отдаленные сроки наблюдения подтвердили эффективность разработанного алгоритма, продемонстрировав стойкое улучшение состояния структур сетчатки и снижение риска прогрессирования ВМД.

В заключении обобщены данные выполненных исследований, приведен подробный анализ полученных результатов, произведено сопоставление собственных результатов исследования с данными мировой литературы.

Выводы диссертации полностью соответствуют поставленным задачам исследования, являются достоверными.

Практические рекомендации построены логично на основании проведенного исследования и конкретизируют наиболее значимые научные и практические результаты работы.

### **Вопросы и замечания**

В качестве дискуссии следует задать один вопрос:

Как Вы считаете, учитывая то, что мелатонин обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, возможно ли его применение после факоемульсификации катаракты и при других офтальмопатологиях, патогенез которых связан с окислительным стрессом и местными воспалительными реакциями?

Вопрос имеет дискуссионный характер и не влияет на общую оценку работы. Принципиальных замечаний по содержанию и изложению работы не имею.

### **Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным положением о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертационная работа Ким Светланы Михайловны «Клинико-экспериментальное обоснование назначения мелатонинсодержащей терапии перед факоемульсификацией катаракты пациентам с начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методологическом уровне. В работе содержится решение актуальной задачи офтальмологии, а именно, повышение результативности хирургического лечения регматогенных отслоек сетчатки.



По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа Ким Светланы Михайловны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.03.2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки), а ее автор заслуживает присвоения искомой степени.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук  
(3.1.5 Офтальмология),  
Кафедра офтальмологии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
Профессор кафедры



Кочергин С.А.

Даю согласие на обработку моих персональных данных.



28.12.2022г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Кочергина Сергея Александровича заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



Чеботарева Т.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

123993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.  
Тел. +7 (499) 252-21-04, E-mail: rmapo@rmapo.ru