

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
доктора медицинских наук Потаповой Оксаны Валентиновны
на диссертационную работу Лазаревой Анастасии Константиновны
«Структурные изменения дренажной системы глаза в зависимости от уровня
блокады оттока внутриглазной жидкости при разных формах глаукомы»
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

Актуальность темы диссертационного исследования. Исследования по проблемам рубцовой трансформации соединительной ткани в зоне оперативного вмешательства не утратили своей актуальности в современной фундаментальной и прикладной медицинской науке. К настоящему времени накоплен большой теоретический материал, посвященный вопросам изучения раневого процесса. Морфологические аспекты роли различных клеточных популяций при патологической регенерации с учетом клинических проявлений патологического процесса имеют как фундаментальное, так и практическое значение.

В диссертации А.К. Лазаревой в качестве модели закономерностей рубцовой трансформации соединительной ткани выбрана первичная глаукома, социально значимое заболевание, отличающееся многообразием форм и клинических проявлений и, наряду с этим, характеризующееся высокой резистентностью к проводимой терапии.

Хирургическое лечение остается наиболее эффективным методом борьбы с глаукомой. Однако, приобретенный гипотензивный эффект носит временный характер, зачастую довольно краткосрочный, что связано с облитерацией вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости в различные сроки после вмешательства вследствие выраженной фибропластической активности клеток склеры глаза и усиления васкуляризации, что обуславливает необходимость выбора различных гипотензивных хирургических методик. Несмотря на совокупность литературных данных по изучению организации соединительнотканых компонентов дренажной системы глаза, до настоящего времени ультраструктурные различия в зависимости от формы глаукомного поражения не систематизированы. В литературе не представлены работы, выполненные на значительном клиническом материале с проспективным комплексным анализом условий, вызывающих снижение гипотензивного эффекта.

Морфогенез различных форм глаукомного процесса требует дальнейшего изучения для выбора оптимальной хирургической методики на основе фундаментального изучения закономерностей рубцовой трансформации соединительной ткани.

В современной научной литературе недостаточно полно представлены патогенетическое значение и механизмы регуляции функционального состояния матрикс-продуцирующих клеток соединительной ткани склеры, исследование которых позволило бы расширить спектр прогностических маркеров в различных сегментах путей оттока внутриглазной жидкости для дифференцированного подхода к выбору методов и объема хирургического лечения глаукомы.

В связи с вышесказанным, работа Лазаревой Анастасии Константиновны, посвященная изучению морфологических изменений интрасклеральных путей оттока внутриглазной жидкости с целью обоснования выбора гипотензивного вмешательства в зависимости от формы глаукомного поражения, является актуальной, а полученные результаты обладают теоретической и практической значимостью.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертация А.К. Лазаревой выполнена на базе научных достижений сотрудников Национального медицинского исследовательского центра «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» и Центральной научно-исследовательской лаборатории Новосибирского государственного медицинского университета. Проведенное комплексное исследование резецированных склеральных лоскутов выполнено на современном научном уровне в соответствии с принципами проведения медицинских исследований, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Несмотря на многочисленные исследования, вопросы морфологического обоснования выбора оптимальной оперативной методики в офтальмологической клинике с позиции регенераторного потенциала, остаются открытыми. Следует отметить, что настоящее исследование охватывает 6 форм глаукомного поражения, в т.ч. такие редкие формы, как врожденную и ювенильную, изучению которых посвящено относительно малое количество работ ввиду трудностей набора достаточного количества материала. В данной работе выполнено комплексное

клинико-морфологическое исследование с применением световой и электронной микроскопии, иммуногистохимического анализа склеральных лоскутов, резецированных в ходе операции, также проведен проспективный анализ эффективности выполненных вмешательств в соответствии со сформулированной гипотезой о необходимости дифференцированного хирургического подхода в зависимости от уровня ретенции оттока. Применение комплексной, в т.ч. морфометрической оценки клеточных элементов, наряду с изучением пролиферативных изменений в основной зоне оттока внутриглазной жидкости позволяет обоснованно подходить к выбору лечения.

Работа реализована на достаточном объеме гистологического материала (203 склеральных лоскута, резецированных при выполнении гипотензивных операций) и клинического (123 пациента, находившихся под наблюдением от 3 до 7 лет) с использованием современных высокоинформативных методов. Проведенное комплексное изучение образцов склеры с последующей морфометрической и статистической обработкой отвечает поставленным цели и задачам диссертационного исследования. Хорошее владение методами исследования, понимание их возможностей и корректная трактовка позволили автору квалифицированно подойти к решению поставленных задач.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Принципиально новым аспектом является изучение особенностей структурной организации компонентов соединительной ткани в зависимости от формы глаукомы, от диагностированного уровня блокады оттока внутриглазной жидкости, что и явилось целью настоящей диссертации.

Впервые при шести различных формах глаукомы показано, что нарушение фильтрационной способности дренажной системы глаза сопровождается специфичными структурными изменениями клеточных элементов и внеклеточного матрикса соединительной ткани склеры.

Впервые представлены качественные и количественные характеристики клеточных популяций резецированных фрагментов склеры при разных формах первичной глаукомы. Установлено, что распределение клеточного состава соединительной ткани дренажной системы глаза детерминировано степенью ответной реакции на патологические включения, которая варьирует в зависимости

от формы первичного глаукомного поражения.

Впервые предложен алгоритм выбора оперативного лечения в зависимости от пролиферативного потенциала соединительной ткани конкретной формы глаукомы.

Значимость для науки и практики результатов диссертации соискателя и возможность конкретных путей их использования. В диссертационной работе Лазаревой А.К., по данным комплексного патоморфологического исследования с применением методик морфометрии с последующей статистической обработкой результатов показано, что структурно-функциональные изменения матрикс-продуцирующих клеток и клеточного инфильтрата в проксимальных и дистальных по отношению к шлеммову каналу участках соединительной ткани склеры обуславливают рецидив офтальмогипертензии в послеоперационном периоде.

Получены новые данные об особенностях структурной организации компонентов дренажной системы глаза при разных формах глаукомы, в зависимости от основного уровня ретенции.

Получены убедительные аргументы в поддержку гипотезы о необходимости соблюдения принципа патогенетической ориентированности при выборе объема оперативного вмешательства относительно передней камеры глаза у пациентов в зависимости от формы глаукомы.

Установление патоморфологических механизмов избыточной репаративной регенерации с фиброзированием интрасклеральных путей оттока является отправной точкой при выборе средств борьбы с послеоперационным рубцеванием.

Результаты исследования Лазаревой А.К. представляют интерес для клеточной биологии, цитологии, гистологии, патологической анатомии, офтальмологии и могут быть включены в лекционные курсы соответствующих дисциплин.

С практической точки зрения, данные, полученные автором, могут быть использованы офтальмологами при принятии решения о выборе хирургической методики у многочисленных пациентов с глаукомой.

Структура и объем диссертации. Диссертация Лазаревой Анастасии Константиновны написана в монографическом стиле, содержит все необходимые разделы: введение, обзор литературы, главы «Материалы и методы исследования»,

главы результатов собственных исследований, обсуждение результатов исследования, выводы, список литературы.

Во введении хорошо показана актуальность проблемы. В соответствии с выбранной темой корректно сформулированы цель и задачи исследования. В разделе «Научная новизна» отражены новые теоретические и практические результаты работы, сформулирована их практическая значимость.

Обзор литературы подробный, написан логично, стилистически грамотно, хорошо структурирован, что свидетельствует о способности автора работать с научной литературой и является достоинством работы. Обзор состоит из 5 подразделов, включая резюме, в которых представлен подробный анализ данных литературы по всем аспектам изучаемой проблемы с акцентом на патогенетические звенья различных форм глауком. Список литературы содержит 303 источника, из них - 89 отечественных, 214 - иностранных, большая часть из которых опубликованы за последние 10 лет.

Глава «Материал и методы исследования» написана полно и квалифицированно. Для выбора дизайна исследования Лазаревой А.К. ретроспективно проанализировано 21635 архивных историй болезни пациентов с диагнозом «глаукома», обратившихся в Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Федорова» в период с 2012 по 2018 год с выявлением частоты встречаемости различных форм первичной глаукомы. Это позволило автору грамотно и обоснованно подойти к разработке дизайна собственного исследования. Для достижения поставленной цели Анастасией Константиновной было выполнено комплексное клинкоморфологическое исследование с применением световой и электронной микроскопии, иммуногистохимического анализа 203 склеральных лоскутов от 123 пациентов с шестью видами первичной глаукомы в возрасте от 2 месяцев до 87 лет с последующим проспективным анализом в течение 7 лет гипотензивного эффекта трех видов склерэктомий в зависимости от формы глаукомы и уровня ВГД. Используемые методы взаимодополняют друг друга и помогают представить патогенетические звенья регенерации при различных формах глаукомы. В склере исследованы клеточные популяции соединительной ткани – матрикс-продуцирующие клетки и эндотелиоциты элементов дренажной системы глаза, а

также основных составляющих клеточных инфильтратов - макрофагов, лимфоцитов. Таким образом, работа реализована на достаточном объеме материала с использованием современных высокоинформативных методов, что позволили автору квалифицированно подойти к решению поставленных задач.

Для статистической обработки полученных данных применен U-критерий Манна – Уитни (U; Mann – Whitney U-test) для сравнения двух групп. Межгрупповые сравнения проводили с помощью дисперсионного рангового критерия Н Краскелла-Уоллиса (H; Kruskal-Wallis H-Test), Использованы программное обеспечения Microsoft Excel 2019 и MedCalc Statistical Software version 18.9.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium, 2018), позволяющих судить о достоверности полученных результатов.

Главы собственных исследований и их обсуждение написаны по монографическому типу с обсуждением структурных особенностей соединительной ткани склеральных лоскутов по количеству матрикс-продуцирующих клеток и их синтетической активности при шести формах первичной глаукомы. Далее проводится морфометрический анализ количества - макрофагов и CD34-позитивных клеток в ткани склеральных лоскутов. При этом, автор обсуждает роль этих клеток в патогенезе первичных глауком с претрабекулярным и трабекулярным блоком, а также зависимость долговременной компенсации ВГД от структурной организации соединительнотканного компонента дренажной системы и активности репаративных процессов искусственно созданных путей оттока внутриглазной жидкости. При помощи клинических методов исследования и проспективного анализа Лазарева А.К. показывает эффективность трех видов антиглаукомных операций при различных формах первичной глаукомы, что позволяет ей патогенетически обосновать алгоритм выбора гипотензивного оперативного вмешательства.

Данные, полученные автором, четко выделены и представлены в 6 таблицах, иллюстрированы 40 рисунками, из которых 23 представлены составными монтажами 88 микрофотографий исследуемых гистологических препаратов и электронограмм.

В диссертации 2 положения, выносимые на защиту, обоснованы полученными результатами, выводы сформулированы корректно и отвечают поставленным задачам.

Материалы диссертации апробированы на всероссийских конференциях. Основные научные положения представлены в 20 печатных работах, в том числе 8 статей опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 2 из них - в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и оформлен в соответствии с необходимыми требованиями.

Диссертационная работа Лазаревой А.К. не вызывает принципиальных замечаний, но возник ряд дискуссионных вопросов:

1. В изложении и обсуждении результатов отмечен высокий пролиферативный потенциал фибробластов как один из прогностических маркеров фиброзирования склеры. По каким морфологическим критериям оценивали пролиферативный потенциал фибробластов? При этом, при электронной микроскопии хорошо показано повышение синтетической активности матрикс-продуцирующих клеток. Возникает дискуссионный вопрос: может именно активация синтетической функция фибробластов играет ведущую роль в репаративной регенерации при глаукоме, а не только увеличение количества матрикс-продуцирующих клеток?

2. Чем может быть обусловлено повышенное количество матрикс-продуцирующих клеток при первичной врожденной глаукоме при отсутствии клеточных инфильтратов?

Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения о присуждении ученых степеней. Диссертация представляет собой завершенное оригинальное научное исследование, соответствующее паспорту специальности 14.03.02 «патологическая анатомия».

Диссертационное исследование Лазаревой Анастасии Константиновны «Структурные изменения дренажной системы глаза в зависимости от уровня блокады оттока внутриглазной жидкости при разных формах глаукомы» является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение прикладной задачи — на модели глаукомы изучен полиморфизм

структурных изменений соединительной ткани дренажной системы, определяющий интенсивность репаративных стимулов в зоне хирургического вмешательства и создает патогенетическое обоснование для выбора хирургического лечения глаукомы. Полученные результаты имеют существенное значение для патологической анатомии, клеточной биологии, цитологии, гистологии, офтальмологии.

Диссертационное исследование по актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов и полноте их изложения отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент,
профессор Департамента
биомедицинских, экологических и
ветеринарных направлений
Сочинского института (филиала)
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
доктор медицинских наук
(14.03.02 патологическая анатомия)
«06» апреля 2020г.

О.В. Потапова

Потапова Оксана Валентиновна
Адрес: 354340 Российская Федерация
Краснодарский край, г. Сочи, ул. Куйбышева, д. 32.
Телефоны: 8 (862) 240-12-22; 8-918-303-65-02
e-mail: oxedmed@yandex.ru

«ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ»

Начальник отдела кадров
Сочинского института (филиала)
ФГАОУ ВО РУДН
«06» апреля 2020г.



Степаненко Нина Витальевна