

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Жуковой Натальи Анатольевны на диссертационную работу Лазаревой Анастасии Константиновны «Структурные изменения дренажной системы глаза в зависимости от уровня блокады оттока внутриглазной жидкости при разных формах глаукомы», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

Актуальность исследования. Глаукома является основным заболеванием, при отсутствии своевременного лечения необратимо вызывающим слепоту. Развитие глаукомы сопряжено с последовательными деструктивными изменениями соединительной ткани: дезорганизация коллагеновых и эластических волокон, пролиферация эндотелиальных клеток, фибриноидное набухание в области трабекулярного аппарата, гиалиноз, склерозирование трабекулярной зоны, облитерация шлеммова и коллекторных каналов. Нарушение внеклеточного матрикса соединительной ткани склеры, изменения сигнальных и других межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий при глаукоме установлены при иммуногистохимических исследованиях.

Изменение структурной организации различных компонентов дренажных путей обуславливает снижение фильтрации внутриглазной жидкости с последующим подъемом внутриглазного давления. Наиболее эффективным методом стабилизации глаукомы остается хирургическое лечение, обеспечивающее трансклеральный отток внутриглазной жидкости. Тем не менее, снижение гипотензивного эффекта отмечается уже с первых месяцев после операций, в связи, с чем по-прежнему остро стоит вопрос прогнозирования исходов лечения и поиска причин фиброзирования зоны хирургического вмешательства.

Исследования, посвященные проблемам регенерации тканей, остаются актуальными в различных отраслях фундаментальной и прикладной медицинской науки. Известно, что послеоперационный репаративный процесс нередко приобретает патологический характер, связанный с процессами рубцовой трансформации соединительной ткани в зоне трансклеральных

путей оттока. В связи с этим, для понимания причин редукции эффекта гипотензивного лечения необходимо определение патоморфологических критериев избыточного регенераторного ответа, приводящего к облитерации хирургически формируемых дренажных путей оттока внутриглазной жидкости.

Следует отметить, что преобладающая доля представленных в литературе работ по изучению гистологических особенностей дренажной системы глаза выполнена при наиболее распространенных формах глаукомы (простая открытоугольная, простая закрытоугольная), что подчеркивает оригинальность настоящего исследования, посвященного изучению, в том числе и редких форм первичной глаукомы. Все вышеперечисленное свидетельствует о большой значимости и актуальности темы диссертационного исследования Лазаревой А.К.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов диссертации. Основные положения и выводы диссертации Лазаревой А.К. основаны на результатах собственных исследований, выполненных на достаточном объеме операционного материала. Автором изучено 203 склеральных лоскута, резецированных при выполнении гипотензивных операций у 123 пациентов с 6-ю формами первичной глаукомы. Концепция исследования заключается в сравнительном аспекте, с определением характерных структурных изменений компонентов дренажной системы глаза в каждой из 6 изучаемых форм глаукомы, в том числе с акцентом на претрабекулярном и трабекулярном блоках как основных уровнях ретенции внутриглазной жидкости.

Проведено комплексное патоморфологическое исследование склеральных лоскутов методами световой и электронной микроскопии, иммуногистохимии (изучена экспрессия маркеров CD34 и CD68). Выполнено сравнительное морфометрическое исследование с использованием оригинального подхода. Условно выделив в образцах склеры проксимальную (прилежащую к юкстаканаликулярной ткани) и дистальную зону, в каждой группе полуколичественно оценивали содержание стромальных клеточных элементов – фибробластов-фиброцитов и элементов инфильтрата. Полученные результаты обработаны с помощью современных статистических методов и представлены

графически.

Достаточный объем наблюдений, применение современных методов анализа операционного материала, использование сертифицированного оборудования, адекватная статистическая обработка результатов позволили автору получить новые данные о структурной организации соединительной ткани дренажной зоны склеры и сформулировать аргументированные научные положения и выводы.

Научная новизна. Автором впервые проведено сравнительное патоморфологическое исследование образцов соединительной ткани склеры при 6 формах первичной глаукомы. Акцентируется важность выделения уровня гидродинамического блока оттоку внутриглазной жидкости, определяющего степень поражения дренажной системы глаза при разных формах первичной глаукомы.

Установлены стереотипные и характерные для каждой изучаемой формы глаукомы структурные особенности дренажной системы глаза, обусловленные изменениями компонентов внеклеточного матрикса соединительной ткани склеры и варьирования клеточного состава и патологических включений (гранул меланина, псевдоэксфолиативного материала).

Впервые выявлены статистически достоверные различия численной плотности матрикс-продуцирующих клеточных элементов и клеточного инфильтрата при разных формах глаукомного поражения. Продемонстрированы качественные и количественные характеристики клеточных популяций в резецированных проксимальных и дистальных фрагментах соединительной ткани склеры.

С помощью иммуногистохимического окрашивания определена роль патологических включений (гранул пигмента и псевдоэксфолиативного материала), стимулирующих гиперплазию макрофагов, выявляемых с помощью их универсального маркера CD68.

Разработан алгоритм выбора хирургического лечения глаукомы, основанный на систематизации данных, полученных в ходе комплексного патоморфологического изучения 6-и форм первичной глаукомы.

Практическая значимость. Получены новые данные об особенностях

структурной организации соединительнотканых компонентов дренажной зоны глаза при разных формах первичной глаукомы.

Определены ультраструктурные маркеры ремоделирования соединительной ткани склеры в зависимости от уровня ретенции внутриглазной жидкости, что расширяет и систематизирует представления о значимости патоморфологических изменений соединительной ткани трансклеральных дренажных путей в патогенезе глаукомы.

Результаты исследования Лазаревой А.К. могут служить обоснованием для внедрения унифицированного алгоритма выбора объема оперативного лечения в зависимости от формы глаукомного поражения.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре патологической анатомии по темам «Компенсаторно-приспособительные процессы», «Склероз», а также научную работу и лечебный процесс Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н.Федорова».

Структура и объем диссертации. Диссертация выполнена в традиционном стиле, с соблюдением всех требований ВАК Минобрнауки России, изложена на 140 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Список литературы включает 303 источника, из которых 214 опубликованы в зарубежных изданиях. Диссертационная работа иллюстрирована 40 рисунками, а также содержит 6 таблиц.

Во введении представлены сведения, доказывающую актуальность избранной темы, обоснованы цель и задачи исследования, приведены научная новизна и практическая значимость работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту. Задачи, поставленные автором исследования, полностью соответствуют цели диссертационной работы, достичь которую позволяет четкое поэтапное решение задач.

Обзор литературы посвящен анализу современных научных источников по изучаемой проблеме, содержит подробную информацию о патоморфологии открыто- и закрытоугольной глаукомы, структурной организации элементов дренажной системы глаза, приведены концепции патогенеза глаукомного процесса и основы его рефрактерности к хирургическому лечению. Диссертантом показано хорошее знание современной литературы по изучаемой тематике, достаточно полно освещены новейшие данные, следует отметить, что в основном цитируются источники последних 3 – 5 лет.

Во второй главе представлена подробная характеристика материалов и методов исследования. Работа выполнена на 203 образцах склеры. Проиллюстрирован дизайн исследования, обосновано деление изучаемого материала по группам. Приведены подробные данные о применяемых методах патоморфологического исследования и статистической обработке результатов.

В главе **«Результаты исследования»** подробно проанализированы полученные результаты. Результаты представлены как описательно, с детальной характеристикой каждой из 6-и форм глаукомы, так и в виде межгруппового сравнения, иллюстрированного таблицами и графическими изображениями. Для изучения роли макрофагов в патоморфогенезе глаукомы приведены данные иммуногистохимического окрашивания. Этот метод позволил определить важную роль макрофагов в пролиферативной активности компонентов соединительной ткани склеры, что имеет потенциал для оптимизации методов лечебного воздействия. Результаты хирургического лечения пациентов показаны с помощью диаграмм.

В «обсуждении» результатов проведено сопоставление полученных данных с соответствующими научными публикациями. Соискателем проделана значительная работа, имеет место интерпретация результатов не только с научной точки зрения. Диссертационная работа содержит большое количество иллюстраций высокого качества, представленных в виде монтажей. Сформулировано 6 выводов, отражающих полученные результаты. Выводы сформулированы корректно, полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Диссертационная работа характеризуется четким, последовательным

изложением, написана грамотным профессиональным языком, аккуратно оформлена. В тексте работы содержится большое число микрофотографий хорошего качества, иллюстрирующих изменения в исследуемых объектах. К несомненным достоинствам работы следует отнести список цитируемой литературы, с преобладающим использованием публикаций последних 3 - 5 лет.

Автореферат изложен на 22 страницах, соответствует содержанию диссертации и включает в себя основные положения и выводы работы.

Результаты исследования полностью отражены в печатных работах, включающих 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, из них 2 в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Все вышеперечисленное позволяет высоко оценить диссертацию Лазаревой Анастасии Константиновны. Принципиальных замечаний по диссертации нет, однако следует отметить небольшое количество опечаток в тексте диссертации, что ни в коей мере не умаляет достоинств данной работы. Вместе с тем, при рассмотрении диссертационной работы возникло несколько вопросов уточняющего и дискуссионного характера:

1. Почему была выбрана полуколичественная методика оценки содержания клеточных элементов?
2. Гистологическое исследование удаленных склеральных лоскутов не является обязательным. Может ли настоящая работа служить основанием для внедрения данной процедуры в рутинную практику?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Лазаревой Анастасии Константиновны на тему «Структурные изменения дренажной системы глаза в зависимости от уровня блокады оттока внутриглазной жидкости при разных формах глаукомы», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи – изучены структурные изменения дренажной системы глаза в зависимости от уровня

блокады оттока внутриглазной жидкости при разных формах первичной глаукомы.

Работа Лазаревой Анастасии Константиновны по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте публикации материалов в научных печатных изданиях соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук

(специальность 14.03.02 – Патологическая анатомия),

ведущий научный сотрудник лаборатории

фармакологических исследований Федерального

государственного бюджетного учреждения науки

«Новосибирский институт органической химии имени Н. Н. Ворожцова»

Сибирского отделения

Российской академии наук

Жукова Наталья Анатольевна

Адрес учреждения:

630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9

<http://web.nioch.nsc.ru/>

benzol@nioch.nsc.ru

« 7 » апреля 2020 г.

Подпись Жуковой Н.А. заверяю

Ученый секретарь ФГБУН

НИОХ СО РАН,

кандидат химических наук



Бредихин Р.А.