



РОССИЯ

Государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего профессионального образования

**«ИРКУТСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России)
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восста-
ния, 1
тел. (3952) 24-38-25, факс 24-38-25, 24-35-
97

e-mail: administrator@ismu.baikal.ru

Internet: www.ismu.irkutsk.ru

ОКПО 01963054 ОГРН 1023801539673

ИНН/КПП 3811022096/381101001

№ _____

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ГБОУ ВПО Иркутского госу-
дарственного медицинского универ-

ситета Минздрава России

Профессор



И.В. Малов

2015 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационное исследование Нурланбаевой Алии Ергалиевны «Клинико-морфологический анализ маркеров фиброзирования фильтрационных подушек при рефрактерном течении первичной открытоугольной глаукомы», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология и 14.01.07 – глазные болезни

Актуальность исследования. Диссертационное исследование аспирантки Алии Ергалиевны Нурланбаевой посвящено изучению клеточных основ фиброирования фильтрационных подушек у пациентов с рефрактерным течением первичной открытоугольной глаукомы, применяющих для снижения уровня внутриглазного давления местные гипотензивные препараты различных групп. Фильтрационная подушка – структурно-функциональный эквивалент дренажной системы глаза, искусственно созданный в ходе резекции склерального лоскута для оттока внутриглазной жидкости, с последующим

ремоделированием склеры и конъюнктивы. Известно, что ускоренное фиброзирование в зоне оперативного антиглаукомного вмешательства является базисом структурных изменений склеры, препятствующих функционированию искусственно созданных путей оттока внутриглазной жидкости и компенсации внутриглазного давления. Именно биосинтетическая активность фибробластов лежит в основе прогрессирования глаукомного процесса, предикторы которого важны для прогнозирования развития ранней послеоперационной гипертензии и при исследовании причин повышения офтальмотонуса в отдаленные сроки после операции.

Шлеммов канал, коллекторные каналы и водяные вены как элементы дренажной системы глаза являются компонентами его лимфатической системы и играют важную роль в механизмах поддержания офтальмотонуса и, соответственно, реактивности соединительной ткани в развитии глаукомы. Кроме того, биосинтетическая активность матрикс-продуцирующих клеточных элементов определяет скорость рубцевания фильтрационной подушки. Таким образом, проблема, изучаемая в диссертационной работе, имеет и теоретическое, и практическое значение, очень актуальна для послеоперационного ведения пациентов с глаукомой и выполнена в рамках двух научных специальностей – клеточной биологии и офтальмологии.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна. Исследовано большое количество склеральных лоскутов пациентов – 112 образцов, резецированных во время оперативного лечения первичной открытоугольной глаукомы. Применен комплекс современных и адекватных поставленным задачам методов гистологического анализа – световая микроскопия парафиновых и полутонких срезов, трансмиссионная электронная микроскопия и иммуногистохимическое исследование парафиновых срезов с целью изучения экспрессии молекулярно-биологических маркеров – кластера дифференцировки CD34, являющегося маркером эндотелиоцитов кровеносных сосудов, и фибронектина – маркера повышенной активности фибробластов. Использование этих маркеров позволяет анализировать характер биосинтетической активности клеточных популяций склеры.

Важно отметить, что поскольку склеральный лоскут нередко имел микроскопические размеры (что определялось задачами оперативного лечения глаукомы), то приходилось применять особые подходы к гистологической обработке – проводить погружение образца в раствор желатина, нагретого до 37 градусов и после полимеризации вновь фиксировать в параформальдегиде. Экспрессия фибронектина была оценена с помощью автоматической системы анализа изображения (микроскоп C.Zeiss) с привлечением методов статистического анализа.

В целом, изучение фильтрационных подушек проводили по данным визуализации с помощью ультразвуковой биомикроскопии и на основе изучения экспрессии молекулярно-биологических маркеров в склеральных лоскутах. Для сравнения эффективности моно- и комбинированной местной гипотензивной терапии в зависимости от стадии глаукомы использовали мультифакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

Полученные результаты логично изложены, базируются на применении различных методов статистического анализа, хорошо проиллюстрированы фото- и электронограммами. Высокий и адекватный поставленным задачам методический уровень выполненных исследований позволил получить достоверные результаты и сформулировать обоснованные выводы.

Научная новизна исследования и полученных результатов. В диссертационной работе А.Е. Нурланбаевой представлены клеточные основы фиброзирования фильтрационных подушек при рефрактерном течении первичной открытоугольной глаукомы в условиях применения местных гипотензивных препаратов различных групп и продемонстрированы ультраструктурные и иммуногистохимические маркеры ремоделирования соединительной ткани.

По данным гистологического изучения склеральных лоскутов и ультразвуковой визуализации послеоперационных дренажных путей, установлены клинко-морфологические маркеры повышенного риска рефрактерности глаукомы при глубокой склерэктомии: постоперационное формирование эхоплотных стенок интрасклеральной полости или ее редукция сочетались с увеличением численной плотности матрикс-продуцирующих клеток и высокой

экспрессией фибронектина в экстрацеллюлярном матриксе склеры, особенно при отсутствии местной гипотензивной терапии или применении аналогов простагландинов.

Сформулированы и клинико-морфологические маркеры благоприятного прогноза антиглаукомной операции, они основаны на постоперационном формировании гипозхогенных высоких фильтрационных подушек, высокой экспрессии кластера дифференцировки CD34 эндотелиоцитами коллекторных канальцев склеры, а также сниженной плотностью волокон и основного вещества соединительной ткани, наиболее выраженных при использовании β -блокаторов в сочетании с ингибиторами карбоангидразы.

При рефрактерном течении первичной открытоугольной глаукомы, по сравнению с наблюдениями с компенсируемым внутриглазным давлением, в условиях нескольких вариантов местной медикаментозной терапии при ультразвуковой биомикроскопии зоны оперативного вмешательства выявлены достоверно ($p \leq 0,01$) низкие показатели высоты фильтрационной подушки и интрасклеральной полости.

Значимость для медицинской науки и клинической практики полученных результатов. Клинико-морфологический анализ фиброзирования фильтрационных подушек у пациентов с рефрактерным течением первичной открытоугольной глаукомы, применяющих для снижения офтальмотонуса местные гипотензивные препараты различных групп, продемонстрировал особенности структурных изменений в склере, в том числе пролиферативные реакции эндотелиоцитов лимфатических капилляров (коллекторных канальцев). С теоретической точки зрения, обнаружена экспрессия CD34 (маркера кровеносных сосудов) элементами лимфатической системы глаза при глаукоме.

Предпринят поиск новых маркеров фиброзирования фильтрационных подушек в результате антиглаукомных операций, в том числе у пациентов с рефрактерным течением глаукомы, что имеет значение для поиска новых антиглаукомных средств и методов. По данным ультразвуковой визуализации и на основе изучения экспрессии молекулярно-биологических маркеров в склеральных лоскутах, показана позитивная роль комплексных гипотензив-

ных препаратов без участия аналогов простагландинов.

Показано, что в соединительной ткани склеры наибольший уровень экспрессии биомаркеров CD34 и фибронектина имел место при отсутствии местного гипотензивного лечения, несколько меньший – при монотерапии аналогами простагландинов; при применении других гипотензивных схем лечения экспрессия была снижена или отсутствовала.

При рефрактерном течении ПОУГ наибольшее количество CD34-позитивных эндотелиальных клеток выявлено при применении β -блокаторов в сочетании с ингибиторами карбоангидразы, что прямо коррелировало с визуализируемыми с помощью ультразвуковой биомикроскопии разлитыми фильтрационными подушками. Экспрессия фибронектина в экстрацеллюлярном матриксе соединительной ткани склеры более значительна при предоперационной монотерапии аналогами простагландинов или β -блокаторами.

Общая характеристика диссертационной работы .

Диссертационная работы Нурланбаевой Алии Ергалиевны изложена на 166 страницах машинописного текста и содержит: введение, обзор литературы, главу «материал и методы исследования», три главы результатов собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы (243 источников), включающий 86 работ отечественных и 157 – зарубежных авторов. Текст диссертации проиллюстрирован 9 таблицами и 54 рисунками.

Во введении автор четко и конкретно обосновывает актуальность темы, цель, задачи исследования, новизну, теоретическую и практическую значимость. Выносимые на защиту основные положения сформулированы четко. По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 4 статьи в журналах и изданиях перечня ВАК.

В обзоре литературы диссертант осветил современные представления об лимфатических сосудах глаза, дренажной системе, дает морфофункциональную характеристику эндотелиальным клеткам в норме и адаптации. Излагает информацию об матрикс-продуцирующих клетках, как в норме, так и при глаукоме, показывает необходимость более глубокого изучения этого вопроса.

Во второй главе автор излагает описание материала и методов исследования. Изучали склеральные лоскуты от 112 пациентов, которым впервые и повторно выполнены антиглоукомные операции. Материал был изучен на светооптическом уровне, с помощью электронной микроскопии, и различных клинических методов исследования.

В первой главе собственных исследований подробно изложены результаты светооптического и электронно-микроскопического изучения склеры и ультразвуковой визуализации фильтрационных подушек в условиях применения гипотензивных препаратов.

Во второй главе собственных исследований изложены результаты изучения состояния экспрессии фибронектина и CD34 как у лиц страдающих глаукомой, так и у оперированных пациентов.

В третьей главе собственных исследований излагаются результаты статистического ретроспективного анализа эффективности применения различных гипотензивных препаратов для лечения первичной открытоугольной глаукомы.

Глава «Обсуждение полученных результатов» написана традиционно с анализом собственных данных и обсуждение их данными, имеющимися в научной литературе. И завершают исследование 6 выводов.

Список литературы содержит 243 источника из них 157 зарубежных.

Конкретные рекомендации по использованию полученных результатов и выводов. Практические рекомендации, сформулированные по итогам проведенного исследования, достаточно хорошо доказаны и полезны для улучшения результатов диагностики и лечения пациентов с глаукомой.

Результаты исследования склеральных лоскутов при первичной открытоугольной глаукоме целесообразно включить в курс лекций по гистологии и офтальмологии в медицинских ВУЗах и в системе последиplomного образования.

Диссертационная работа А. Е. Нурланбаевой является законченным

научным исследованием, выполнена в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, трех глав результатов собственного исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа хорошо иллюстрирована, отличается ясностью и логичностью изложения. В списке литературы содержатся монографии и статьи ведущих российских и зарубежных авторов – гистологов и офтальмологов, при этом доминируют статьи, опубликованные за последние 5 лет.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 - в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации материалов кандидатских диссертаций. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях.

Автореферат диссертации соответствует ее основным положениям. Выводы диссертации сформулированы четко и конкретно, полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

При анализе работы возникли следующее замечание:

1. Основная масса микрофотографий хорошего качества, но часть из них бледных с низкой контрастностью объектов, что снижает их восприятие,
2. Целесообразнее было бы для повышения достоверности использовать непараметрические методы статистической обработки полученных результатов,
3. В главе «материал и методы исследования» при подробном описании методов фиксации и гистологической окраски, очень скудная информация о критериях и морфологических показателях, которые использованы в работе при оценке результатов
4. Поскольку целью работы было оценить влияние местных гипотензивных препаратов разных групп на процесс рубцевания искусственно созданного пути оттока внутриглазной жидкости, то следовало бы остановиться на трех фармгруппах: аналоги простагландинов, β -блокаторы и ингибиторы карбоангидразы.

Наряду с этим хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

- 1 Почему в Вашей работе при описании морфологического материала и изложении выводов не используются цифровые показатели?
- 2 В работе используются показатели мужчин и женщин разных возрастов. Исходя из этого вопрос. Учитывались ли Вами возрастные и гендерные различия?

Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение. Диссертационная работа Нурланбаевой Алии Ергалиевны «Клинико-морфологический анализ маркеров фиброзирования фильтрационных подушек при рефрактерном течении первичной открытоугольной глаукомы», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей значение для развития медицины (клеточной биологии, гистологии, офтальмологии) – по данным гистологического изучения соединительнотканых элементов склеральных лоскутов и на основе визуализации с помощью ультразвуковой биомикроскопии разработаны клинико-морфологические маркеры фиброзирования фильтрационных подушек при рефрактерном течении первичной открытоугольной глаукомы.

Полученные данные о структурно-функциональных особенностях матрикс-продуцирующих клеток и эндотелиоцитов склеры с акцентом на экспрессии биомаркеров CD34 и фибронектина имеют существенное значение для разработки и совершенствования методов диагностики и лечения первичной открытоугольной глаукомы.

По своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте публикации материалов в научных печатных изданиях диссертация соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор А.Е. Нурланбаева заслуживает степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология и 14.01.07 – глазные болезни.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационного исследования А.Е. Нурланбаевой обсужден на совместном заседании сотрудников кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии и кафедры глазных болезней ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России 3 марта 2015 года (протокол № 7).

Профессор кафедры гистологии, эмбриологии,
цитологии ГБОУ ВПО Иркутского государственного
медицинского университета Минздрава России
доктор медицинских наук (03.03.04 – клеточная
биология, цитология, гистология),
профессор

В. Г. Изатулин

Заведующий кафедрой глазных болезней
ГБОУ ВПО Иркутского государственного
медицинского университета Минздрава России
доктор медицинских наук (14.01.07 – глазные
болезни), профессор

А. Г. Щуко

Адрес учреждения: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1
Телефон: +7 (3952) 243825

lsvirk@mail.ru

<http://www.ismu-baikal.ru/>

04 марта 2015

