

ОТЗЫВ

официального оппонента - руководителя лаборатории структурных основ патогенеза социально значимых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», доктора медицинских наук Потаповой Оксаны Валентиновны на диссертацию Нурланбаевой Алии Ергалиевны «Клинико-морфологический анализ маркеров фиброзирования фильтрационных подушек при рефрактерном течении первичной открытоугольной глаукомы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, 14.01.07 – глазные болезни

Актуальность избранной темы

Глаукома – одна из ведущих причин инвалидности по зрению и слепоты во всем мире. По оценкам, распространенность глаукомы в связи с демографическим ростом и старением населения от 60 миллионов в 2010 г. до около 80 млн в 2020 г. Наиболее актуальной проблемой в области изучения и лечения глаукомы является обеспечение пациентам в течение максимально более длительного периода времени сохранение зрительных функций, крайне важных для качества жизни. Одним из ключевых звеньев патогенеза рефрактерного течения первичной открытоугольной глаукомы является избыточное рубцевание и облитерация путей оттока внутриглазной жидкости в различные сроки после вмешательства вследствие выраженной фибропластической активности тканей глаза и усиления васкуляризации. Современная офтальмохирургия развивается в направлении совершенствования способов профилактики избыточного рубцевания, усиления и пролонгации эффекта операции. 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, терапевтические возможности в лечении глаукомы. В связи с вышесказанным работа Нурланбаевой Алии Ергалиевны, посвященная изучению особенностей фиброирования фильтрационных подушек при рефрактерном течении первичной открытоугольной глаукомы, является актуальной законченной работой. Данные, полученные Нурланбаевой А.Е. в результате выполнения диссертационного исследования, расширяют понимание молекулярно-клеточных основ патогенеза рефрактерного течения глаукомы и позволяют рассматривать процесс нарушения регуляции фиброгенеза в качестве мишени для разработки новых методов селективной коррекции рубцовой блокады дренажных путей в зоне антиглаукомного оперативного вмешательства.

Таким образом, тема диссертационной работы Нурланбаевой А.Е. актуальна, а полученные результаты обладают теоретической и практической значимостью.

**Степень обоснованности научных положений и выводов,
сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Диссертация Нурланбаевой Алии Ергалиевны содержит все необходимые разделы: введение, обзор литературы, главы «Материалы и методы исследования», 3 главы результатов собственных исследований, обсуждение результатов исследования, выводы, список литературы.

Во введении хорошо показана актуальность проблемы. В соответствии с выбранной темой сформулирована цель и задачи исследования. В разделе «Научная новизна» отражены новые теоретические и практические результаты работы, сформулирована их практическая значимость. Однако, при формулировании следовало бы акцентировать внимание на патогенетическом значении маркеров фиброзирования в рефрактерном течении глаукомы. Обзор литературы подробный, написан логично, 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. Список литературы содержит 243 источниками, из них 157-иностранных, 50 % ссылок на работы, опубликованные после 2009 года, что подчеркивает актуальность выбранной проблемы.

Глава «Материал и методы исследования» написана полно и квалифицированно. Для достижения поставленной цели Алией Ергалиевной были выполнено комплексное клинико-морфологическое исследование с применением световой и электронной микроскопии, иммуногистохимического анализа склеральных лоскутов 112 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в возрасте от 53 до 82 лет. В склере исследовали все клеточные популяции соединительной ткани – матрикс-продуцирующие клетки и эндотелиоциты элементов дренажной системы глаза, а также выявлена динамика экспрессии маркера эндотелиоцитов и фибронектина. Для оценки строения и функционального состояния фильтрационных подушек была использована ультразвуковая биомикроскопия. Кроме того, с помощью статистических методов выполнен ретроспективный анализ эффективности 8 схем местной медикаментозной терапии в зависимости от стадии ПОУГ и уровня ВГД: изучено 650 историй болезни пациентов с ПОУГ, госпитализированных в офтальмологическое отделение Государственной Новосибирской областной клинической больницы в 2011–2014 г.г. Таким образом, работа реализована на достаточном объеме материала с использованием современных высокоинформативных методов. Хорошее владение методами исследования, понимание их возможностей и корректная трактовка результатов является достоинством данной работы и позволили автору квалифицированно подойти к решению поставленных задач. Для статистической обработки полученных данных применен пакет анализа SPSS Statistics 17.0,

Statistica 6.0 с использованием критериев (мультифакторного дисперсионного анализа, параметрического критерия Стьюдента, критерия хи-квадрат, Tukey-теста), позволяющих судить о достоверности полученных результатов.

Главы собственных исследований и их обсуждение написаны по монографическому типу, в конце каждой подглавы автор представляет резюме полученных результатов. При этом данные, полученные автором, четко выделены и представлены в 9 таблицах, иллюстрированы 54 рисунками, из которых 38 составляют микрофотографии исследуемых гистологических препаратов и 5 фотографии иллюстрируют результаты ультразвуковой биомикроскопии.

В диссертации 3 положения, выносимые на защиту, обоснованы полученными результатами, выводы сформулированы корректно и отвечают поставленным задачам.

Результаты исследования Нурланбаевой А.Е. являются новыми. Впервые автором изучена экспрессия биомаркеров CD34 и фибронектина и структурные изменения в зоне антиглаукомного оперативного вмешательства при декомпенсированном внутриглазном давлении у пациентов с рефрактерным течением первичной открытоугольной глаукомы. Установлено, при глаукоме увеличивается количество эндотелиоцитов и перицитов коллекторных канальцев дренажной системы глаза, с экспрессией маркера CD34, сочетаясь с расширением их просветов. Впервые показано, что при рефрактерном течении глаукомы повышены количество и функциональная активность матрикс-продуцирующих клеток склеры с избыточной экспрессией фибронектина в основном веществе соединительной ткани, что коррелировало с низкими показателями высоты фильтрационных подушек и редуцированием интрасклеральной полости. При этом, наиболее выраженная активность фибропластических процессов в образцах склеры пациентов с первичной открытоугольной глаукомой выявлена при монотерапии аналогами простагландинов или β -блокаторов, наименьшая – при комбинированном применении β -блокаторов с ингибиторами карбоангидразы или с аналогами простагландинов.

Результаты диссертационной работы Алии Ергалиевны являются значимыми для медицинской науки и практического здравоохранения. Изучена роль маркеров фиброобразования 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 визуализации с помощью УБМ и на основе изучения экспрессии молекулярно-биологических маркеров в склеральных лоскутах, показана позитивная роль комбинированного применения гипотензивных препаратов без участия аналогов простагландинов.

Результаты исследования Нурланбаевой А.Е. представляют интерес для клеточной биологии, цитологии, гистологии, патологической анатомии,

офтальмологии и могут быть включены в лекционные курсы соответствующих дисциплин.

Материалы диссертации апробированы на всероссийских конференциях. Основные научные положения представлены в 9 печатных работах, в том числе 4 - опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ. Автореферат полностью отражает полученные в ходе исследования результаты.

При анализе диссертационной работы Нурланбаевой А.Е. был сформулирован ряд замечаний:

1. Название диссертации и цель исследования по формулировке следовало бы расширить: проведенный анализ маркеров фиброзирования направлен на выявление клинико-морфологических и молекулярно-клеточных особенностей фиброирования фильтрационных подушек при рефрактерном течении первичной открытоугольной глаукомы, что могло быть отражено при формулировании названия и цели исследования.

2. В научной новизне недостаточно отражена полнота и многогранность полученных данных, хотя в главе «Обсуждение полученных результатов» и выводах автор более полно раскрывает молекулярно-биологические аспекты проведенного исследования и акцентирует внимание на прогностическом значении полученных данных.

3. Проведена полуколичественная оценка экспрессии эндотелиального маркера CD34, но полученные данные представлены только как описание и не проиллюстрированы в графическом или табличном материале. В то время как для оценки экспрессии другого маркера – фибронектина проведена морфометрическая оценка со статистической обработкой полученных данных.

В ходе ознакомления с работой также возник ряд дискуссионных вопросов:

1. Чем обусловлен выбор молекулярного маркера предшественника гемопоэтических клеток CD34 для оценки пролиферативных процессов в лимфатических коллекторах склеры и почему не использовали маркеры функциональных молекул, экспрессируемых эндотелиальными клетками лимфатических сосудов, таких как 5' - нуклеотидазы, LIVE-1, podoplanin?

2. Можно ли однозначно утверждать, что увеличение клеток с экспрессией CD34 связано только с реактивной гиперплазией эндотелия лимфатических капилляров, а не указывает одновременно на явления неоангиогенеза при рефрактерном течении глаукомы? Какое прогностическое значение имеет оценка экспрессии данного маркера в патогенезе рефрактерной глаукомы?

3. Какие клетки соединительной ткани склеры, кроме фибробластов, вы учитывали как матрикс-продуцирующие?

Высказанные замечания не имеют принципиального характера и не уменьшают научно-практическую значимость проведенного исследования.

Заключение

Анализ диссертационной работы Нурланбаевой Алии Ергалиевны на тему: «Клинико-морфологический анализ маркеров фиброзирования фильтрационных подушек при рефрактерном течении первичной открытоугольной глаукомы» показал, что данное исследование является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - исследованы клинико-морфологические и молекулярно-клеточные особенности фиброзирования фильтрационных подушек и показана их прогностическая роль при рефрактерном течении первичной открытоугольной глаукомы, имеющей существенное значение для клеточной биологии, цитологии, гистологии, патологической анатомии, офтальмологии. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям (Постановление Правительства от 24.09.2013 г. № 842). Считаю, что автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, 14.01.07 – глазные болезни

Официальный оппонент:

руководитель лаборатории структурных
основ патогенеза социально значимых
заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт экспериментальной и клинической
медицины», доктор медицинских наук



О.В. Потапова

«23» марта 2015г.



Данные об авторе отзыва:

Потапова Оксана Валентиновна, доктор медицинских наук (03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология, 14.03.02 – патологическая анатомия), руководитель лаборатории структурных основ патогенеза социально значимых заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины»; 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2, тел. (383) 333-56-51, e-mail: potapova@centercem.ru