

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Киселевой Татьяны Николаевны на диссертационную работу Микаелян Азнив Ашотовны на тему: «Состояние и возможности коррекции нейроэпителлия при наследственных дистрофиях сетчатки (клинико-экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология.

Актуальность темы диссертации

Наследственные дистрофии сетчатки (НДС), связанные с повреждением ретинального пигментного эпителия (РПЭ), являются причиной необратимой потери зрения у лиц молодого трудоспособного возраста. Актуальность проблемы обусловлена сложностью диагностики этой патологии на ранних стадиях и трудностью прогнозирования течения заболевания, что не позволяет своевременно рекомендовать пациенту адекватные методы лечения и профилактики активного прогрессирования дистрофии. Поэтому определение новых объективных диагностических критериев в оценке степени выраженности патологических изменений сетчатки при НДС представляет значительный интерес для клинической практики. Учитывая схожесть атрофических изменений на глазном дне при различных нозологических формах НДС, важным вопросом в офтальмологии остается дифференциальная диагностика этих состояний.

Многие клинические исследования посвящены определению отличительных признаков, характерных для той или иной формы НДС с комплексным применением инструментальных методов диагностики. Однако возможности современных высокотехнологичных методов исследования в диагностике и прогрессировании атрофических изменений на глазном дне для определения дальнейшей тактики ведения пациентов с этой патологией остаются до конца не изученными.

В настоящее время продолжаются поиск и разработка методов лечения НДС. Поскольку на текущий момент эффективных методов лечения наследственных заболеваний сетчатки не существует, инновационным и

перспективным направлением лечения атрофии РПЭ является применение регенеративных клеточных технологий. В последние годы разработан метод получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), применение которых в эксперименте показало безопасность и эффективность для восстановления поврежденных клеток РПЭ.

Учитывая возникновение интра- и постоперационных осложнений при ранее созданных моделях атрофии РПЭ у животных в эксперименте, необходима разработка наиболее безопасного и эффективного способа повреждения сетчатки и трансплантации стволовых клеток (СК).

В связи с этим диссертационную работу Микаелян А.А. посвященную изучению особенностей повреждения РПЭ и фоторецепторов при НДС и трансплантации нейрональных предшественников (НП), полученных из ИПСК на модели животных, следует считать актуальной, имеющей как научное, так и практическое значение.

Диссертантом поставлена конкретная цель исследования, сформулированы задачи, способствующие решению данной проблемы с применением современных и адекватных методов исследования.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна исследований не вызывает сомнений, поскольку впервые в РФ проведена субретинальная трансплантация нейрональных предшественников (НП) *in vivo* и оценено влияние трансплантации на структуру сетчатки. Создана модель повреждения РПЭ в экспериментах на кроликах и с помощью клинико-морфологических методов исследования определено влияние субретинального введения НП на РПЭ и фоторецепторы.

На основании комплексного обследования с помощью современных высокотехнологичных методов диагностики выявлены клинические особенности течения болезни Штаргардта (БШ), палочко-колбочковой дистрофии (ПКД) и пигментной абiotрофии (ПА). Определены специфические сочетания изменений показателей электрофизиологических исследований, оптической когерентной томографии и аутофлюоресценции,

которые могут служить объективными биомаркерами распространенности атрофии сетчатки.

Научные положения диссертации убедительно аргументированы, основаны на достаточном объеме материала. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов работы не вызывают сомнений. Полученные автором данные сопоставимы с известными работами по данной проблеме как российских, так и зарубежных исследователей.

Значимость полученных результатов для практики

Практическая и теоретическая значимость подтверждается как клинической, так и экспериментальной частями работы. Диссертантом получена объективная клинико-функциональная характеристика НДС, имеющая важное значение для диагностики и прогнозирования функциональных результатов у пациентов. Определены критерии электрофизиологических исследований, которые могут служить биомаркерами НДС и использоваться как дополнительный инструмент для определения степени тяжести поражения сетчатки в повседневной практике клинициста. С помощью комплексного электрофизиологического исследования получены функциональные характеристики структурных изменений сетчатки при атрофии РПЭ.

На основании данных АФ выявлено шесть паттернов изменения РПЭ при НДС, при этом в 19,2% случаев АФ обнаруживает изменения, не выявляемые при офтальмоскопии. Установлено, что в 9,6% случаев при отсутствии офтальмоскопических и АФ изменений, основополагающими методами диагностики НДС являются морфофункциональные исследования.

Разработанный автором, в ходе эксперимента, протокол создания модели повреждения РПЭ позволяет получить клиническую картину схожую с таковой при НДС. Автором предложена универсальная модель атрофии РПЭ для исследования выживания и интеграции различных видов СК, а также для разработки эффективного метода лечения наследственных и возрастных дегенеративных заболеваний сетчатки.

Оценка содержания, степень завершенности и оформление диссертации

Диссертационная работа Микаелян Азнив Ашотовны построена по традиционному плану, изложена на 109 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты клинических исследований», «Результаты экспериментальных исследований», заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы включающего 125 источников, из них 18 отечественных и 107 зарубежных. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 21 рисунком.

Во введении диссертант формулирует цель и задачи исследования. Представленная цель работы адекватна теме диссертации, задачи обеспечивают ее реализацию. Автор представляет сведения о научно-практической значимости работы.

Литературный обзор написан хорошим языком, в нем полностью представлены основные вопросы изучаемой проблемы, эпидемиология и патогенетические аспекты НДС. Достаточно подробно освещены особенности клинического течения НДС и экспериментальные способы лечения атрофии РПЭ.

Глава «Материалы и методы» включает подробное описание клинического материала. Помимо стандартных офтальмологических методов подробно представлены высокотехнологичные исследования, включающие оптическую когерентную томографию сетчатки, электроретинографию, электроокулографию и аутофлюоресценцию глазного дна.

Третья и четвертая главы содержат результаты и анализ проведенных клинических и экспериментальных исследований. Автор подробно описывает клинико-морфологические и функциональные характеристики сетчатки при различных формах НДС (БШ, ПКД, и ПА) у 51 пациента. По результатам эксперимента у 31 кролика автором доказана адекватность модели повреждения РПЭ и продемонстрирован новый способ трансплантации клеток

в субретинальное пространство сетчатки с предварительной витрэктомией и дальнейшей лазеркоагуляцией. Помимо субретинальной трансплантации нейрональных предшественников *in vivo* в диссертационном исследовании выполнена объективная оценка влияния данного метода трансплантации на структуру сетчатки.

Полученные данные представлены четко, соответствуют цели исследования, отражают поставленные задачи. Наряду с этим, автором приводятся клинические примеры, иллюстрирующие основные результаты исследования и демонстрирующие выявленные закономерности на практике.

В главе «Заключение» автор подводит итоги результатов выполненной работы, сравнивая полученные данные с существующими в настоящее время работами в зарубежной литературе. Подобный подход демонстрирует способность автора к анализу и высокую логику изложения материала.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений

Степень обоснованности и достоверность научных положений, полученных данных, а также выводов и рекомендаций, сделанных автором, следует признать высокой, в связи с набором достаточного количества материала и качеством обработки результатов. Статистический анализ полученных результатов проведен корректно с применением современных методов сбора и обработки научных данных и наглядно представлен в графической форме. При выполнении научной работы использовалось современное офтальмологическое оборудование, были применены такие методы как компьютерная периметрия, оптическая когерентная томография, аутофлюоресценция глазного дна, электрофизиологические методы исследования. Выводы и практические рекомендации напрямую следуют из полученных автором результатов, а потому являются корректными.

Все вышеуказанное позволяет оценить результаты исследования как достоверные, а основные положения и выводы, выносимые на защиту как вполне обоснованные.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По материалам диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, из них 6 – в журналах входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Автором получен патент на изобретение «Способ моделирования повреждения ретинального пигментного эпителия (РПЭ) для изучения влияния на него трансплантированных стволовых клеток». Основные результаты научного исследования апробированы на российских научно-практических конференциях различного уровня.

Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью раскрывает материалы диссертации и соответствует основным положениям выполненной исследовательской работы

Список замечаний по диссертации и автореферату

Принципиальных замечаний и вопросов по содержанию и оформлению диссертационной работы и автореферата нет. В дискуссионном плане автору хотелось бы задать следующие вопросы.

1. Возможно ли дифференцировать нозологические формы НДС на основании данных клинико-инструментального обследования (ЭФИ, ОКТ, АФ) без проведения молекулярно-генетического анализа, и какова информативность этих исследований?
2. Рассматриваете ли Вы перспективы трансплантации пигментного эпителия в клинической практике при НДС?
3. Рекомендуете ли Вы электрофизиологические исследования в оценке функции сетчатки после трансплантации клеток?
4. Является ли, на Ваш взгляд, обоснованной необходимость проведения иммуносупрессивной терапии при трансплантации стволовых клеток?

Заключение

Диссертационная работа Микаелян Азнив Ашотовны на тему: «Состояние и возможности коррекции нейроэпителия при наследственных дистрофиях сетчатки (клинико-экспериментальное исследование)» является завершённой

научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи, имеющей существенное значение для офтальмологии – совершенствование методов диагностики и лечения наследственных заболеваний сетчатки. По своей актуальности и научной значимости работа Микаелян А.А. полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013г. в редакции постановления Правительства РФ №426 от 20 марта 2021г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. - Офтальмология.

Официальный оппонент

Киселева Татьяна Николаевна
доктор медицинских наук, профессор
начальник отдела ультразвуковых исследований
ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца»
Министерства здравоохранения РФ

Киселева Т.Н.

« 22 » февраля 2023г.

Подпись д.м.н., профессора Киселевой Т.Н. «ЗАВЕРЯЮ»

Начальник отдела кадров
ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца»
Министерства здравоохранения РФ



Леопенко Н.Л.

Сведения об оппоненте: диссертация доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. – Офтальмология

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ

Адрес: 105062, г.Москва, ул.Садовая-Черногрязская, д. 14/19

Телефон: +7(495) 624-31-34; адрес электронной почты: tkisseleva@yandex.ru