

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Киселевой Татьяны Николаевны на диссертационную работу Шмельковой Марии Сергеевны на тему: «Клинико-генетические и биохимические аспекты наследственных оптических нейропатий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. – Офтальмология

### Актуальность темы диссертации

Наследственные оптические нейропатии (НОН) представляют собой группу заболеваний, связанных с мутациями митохондриальной или ядерной ДНК, которые нередко являются причиной необратимого нарушения зрения и существенно ограничивают социальную и трудовую активность пациентов с данной патологией. Актуальность проблемы обусловлена сложностью диагностики заболеваний и трудностью прогнозирования их течения.

Несмотря на то, что проблема диагностики и лечения наследственных оптических нейропатий представляет высокий научный интерес для исследователей и практикующих врачей, некоторые аспекты остаются малоизученными и требуют более детального анализа. Комплексное применение современных методов инструментального исследования, включая компьютерную периметрию, различные электрофизиологические исследования (ЭФИ) повышает возможности функциональных методов исследования

В настоящее время продолжается поиск универсального и высокоинформативного биохимического теста для диагностики наследственных оптических нейропатий, поскольку ряд клинических исследований посвящен изучению метаболических нарушений у пациентов с данной патологией. В литературе имеются сведения о снижении уровня фолиевой кислоты в крови у большинства пациентов с митохондриальными заболеваниями, поэтому актуальным вопросом является оценка уровня

фолиевой кислоты и витамина В12 в сыворотке крови пациентов с наследственной оптической нейропатией.

В настоящее время методы исследования молекулярно-генетических основ наследственной патологии зрительного нерва прочно входят в практическую медицину. При наследственных оптических нейропатиях выявлены три основные мутации мтДНК (m.3460G>A, m.11778G>A, m.14484T>C), обнаружить которые удастся не во всех случаях заболевания. В последние годы появляются данные, указывающие на роль мутаций ядерной ДНК в развитии патологических симптомов и определении клинического течения поражения зрительного нерва, а также прогноза зрительных функций у пациентов с наследственными оптическими нейропатиями. Поэтому необходимо дальнейшее исследование новых генетических вариантов и локусов, ассоциированных с данной патологией.

В связи с этим диссертационную работу Шмельковой М.С., посвященную изучению клинико-генетических и биохимических особенностей наследственных оптических нейропатий (НОН) 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 России была проведена количественная оценка митохондриальной ДНК в клетках крови и фибробластах пациентов с наследственной оптической нейропатией Лебера (НОНЛ).

Автором установлено статистически достоверное повышение концентрации биомаркера FGF-21 у пациентов с НОНЛ по сравнению с нормой. У пациентов с НОН выявлено снижение уровня фолиевой кислоты ниже или на границе нижней цифры референсных значений, а также по сравнению с пациентами с оптической нейропатией иного генеза и группой

здоровых добровольцев. Кроме того, впервые в российской популяции у пациентов с клинической симптоматикой НОНЛ, был проведен анализ ядерного гена DNAJC30, в результате которого в 22% случаев была обнаружена мутация новая мутация, связанная с развитием клинических проявлений НОН.

На основании комплексного инструментального обследования пациентов с применением высокотехнологичных неинвазивных методов, включающих ОКТ, ОКТА, электрофизиологические исследования автором впервые определен ряд клинико-генетических и биохимических критериев, которые можно считать информативными в диагностике и прогнозировании клинического течения НОН.

Анализ клинико-инструментальных, биохимических и молекулярно-генетических исследований, а также статистическая обработка выполнены корректно с применением современных методов сбора и анализа научных данных, что не может ставить под сомнение достоверность полученных результатов и выводов. Научные положения диссертации убедительно аргументированы, основаны на достаточном объеме материала. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов работы не вызывает сомнений. Полученные автором данные сопоставимы с известными работами по данной проблеме как российских, так и зарубежных авторов.

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

#### **Значимость полученных результатов для практики**

Диссертантом получена объективная клинико-функциональная и молекулярно-генетическая характеристика НОН, имеющая важное значение для диагностики и прогнозирования функциональных результатов у пациентов с этой патологией.

Определены критерии электрофизиологических, ангиографических, биохимических и генетических исследований, которые могут служить

биомаркерами НОН и использоваться как дополнительный инструмент для определения степени тяжести поражения сетчатки в повседневной практике клинициста. С помощью комплексного электрофизиологического исследования и ОКТ-ангиографии получены характеристики структурных и функциональных изменений зрительного нерва и сетчатки при НОН. Проведение биохимических исследований содержания фолиевой кислоты и витамина В12 в сыворотке крови у пациентов и носителей мутаций митохондриальной ДНК и ядерной ДНК позволит своевременно корректировать дефицит микронутриентов с целью профилактики прогрессирования поражения зрительного нерва и развития симптомов заболевания.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа Шмельковой М.С. изложена на 124 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 48 рисунками. Библиографический указатель содержит 158 источников (отечественных и зарубежных).

Во «Введении» диссертантом обосновывается актуальность выбранной темы диссертации, сформулирована цель исследования, для достижения которой намечены конкретные задачи, которые полностью соответствуют полученным выводам. Автором аргументировано и подробно изложены научная новизна и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту. Литературный обзор написан хорошим языком, в нем полностью представлены основные вопросы изучаемой проблемы, включающие клиническую и молекулярно-генетическую характеристику НОН, метаболические нарушения при поражении зрительного нерва, а также клинико-инструментальные методы обследования пациентов с этой патологией.

Глава «Материалы и методы» включает подробное описание клинического материала. Помимо стандартных офтальмологических методов

подробно представлены высокотехнологичные инструментальные исследования, включающие оптическую когерентную томографию и электроретинографию, а также методы молекулярно-генетического анализа.

В третьей главе автором изложены результаты собственных исследований. Проведена оценка метаболических, структурных и сосудистых нарушений, а также представлена информативность ДНК-диагностики при НОН.

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, 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.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и обсуждений, сформулированных в диссертации.

**Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах.**

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 8 - в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК. Автором получен патент на изобретение «Способ коррекции окислительного стресса при наследственной оптической нейропатии Лебера» от 18.04.2019.

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 исследовательской работы.

**Список замечаний по диссертации и автореферату.**

Принципиальных замечаний и вопросов по содержанию и оформлению диссертационной работы и автореферата нет

#### **Заключение**

Диссертационное исследование Шмельковой Марии Сергеевны на тему «Клинико-генетические и биохимические аспекты наследственных оптических нейропатий» 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 оптических нейропатий.

По объёму исследований, научной новизне, теоритической и практической значимости работа Шмельковой М.С. соответствует требованиям п.9

«Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 в редакции постановления Правительства РФ № 335 от 20.03.2016 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.5. – Офтальмология.

Официальный оппонент  
доктор медицинских наук, профессор  
начальник отдела ультразвуковых исследований  
ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельгольца»  
Министерства здравоохранения РФ

 Киселева Т.Н.

« 09 » января \_\_\_\_\_ 2024г.

Подпись д.м.н., профессора Киселевой Т.Н. «ЗАВЕРЯЮ»  
Начальник отдела кадров  
ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца»  
Министерства здравоохранения РФ



Леоненко 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