

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Балашовой Ларисы Маратовны на диссертационную работу Комовой Ольги Юрьевны «Новые возможности регуляции ангиогенеза при ретинальной неоваскулярной патологии» (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3 – Патологическая физиология (медицинские науки) и 3.1.5 – Офтальмология (медицинские науки).

Актуальность темы исследования ретинальной неоваскулярной патологии обусловлена увеличением частоты возникновения тяжелых заболеваний заднего отдела глаза, сопровождающихся патологическим неоангиогенезом, являющимся наиболее тяжелым проявлением ретинопатии при сосудистой патологии вне зависимости от ее этиологии: при сахарном диабете, возрастной макулярной дегенерации, ретинальной венозной окклюзии, ретинопатии недоношенных и др. Неясность основных звеньев патогенеза этого состояния не позволяет разработать эффективные способы лечения, в связи с этим, изучение механизмов ретинального неоангиогенеза является актуальной задачей.

Современные методы лечения неоваскулярной патологии сетчатки направлены на снижение содержания васкулоэндотелиального фактора роста VEGF. В связи с многофакторностью патогенетического механизма формирования патологического ангиогенеза анти-VEGF терапия, блокирующая биологическое действие VEGF, не всегда бывает эффективной.

Поэтому в качестве альтернативы анти-VEGF терапии можно рассматривать применение ингибиторов других проангиогенных факторов, в частности TNF- α , а также агонистов PPAR рецепторов. Широко применяемые методы лазерного воздействия при неоваскулярной патологии, несомненно, имеют определенный клинический успех, однако механизмы этого воздействия до конца не изучены. Понимание этих механизмов

позволит определить показания для проведения того или иного вида лазерного воздействия, выбрать более эффективный режим для конкретной неоваскулярной патологии. В связи с этим, выбранная тема исследования является весьма актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность полученных результатов базируется на исследовании достаточного объема фактического материала, а также применении современных методов исследований, которые включают иммуноферментный анализ, Вестерн-блот анализ, приготовление тотальных препаратов сетчатки с последующим их иммуногистохимическим окрашиванием и компьютерным анализом цифровых изображений сосудов сетчатки, транскрипционный анализ образцов тканей (Microarray transcription analysis). Результаты исследования обработаны с применением современных адекватных методов статистического анализа. Выводы соответствуют целям и задачам.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов и сделанных на этом основании выводов не вызывает сомнения. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью адекватных задачам и выборке методов математического анализа данных, общепринятых в медико-биологических исследованиях.

Автором установлено, что TNF- α является прямым и VEGF - опосредованным индуктором неоангиогенеза при кислород-индуцированной ретинопатии, динамическое изменение уровня содержания TNF- α и VEGF в ткани сетчатки в процессе формирования КИР происходит в соответствии с определенными выявленными закономерностями. Определена динамика изменений уровня содержания TNF- α и VEGF в процессе формирования

патологии при кислород-индуцированной ретинопатии и выявлены сроки их пиковых значений. Установлена эффективность применения ингибитора TNF- α при кислород-индуцированной ретинопатии и выявлено наличие оптимальных сроков его использования. Установлено, что комбинированное применение ингибитора TNF- α с анти-VEGF-препаратом или с фактором пигментного эпителия (PEDF) у животных с кислород-индуцированной ретинопатией позволяет более эффективно снизить уровень содержания VEGF в ткани сетчатки и предотвратить формирование неоваскуляризации.

Разработана фенофибратная композиция (Патент RU 2652342).

Установлена эффективность применения агонистов PPAR рецепторов при кислород-индуцированной ретинопатии и доказано, что в результате активации PPAR α рецепторов блокируется ретиальная неоваскуляризация.

Выявлены изменения ретиальной экспрессии генов ангиогенеза при интравитреальном введении 50 нг/мл рекомбинантного VEGF₁₆₅.

Изучены механизмы регуляции ретиальной экспрессии генов ангиогенеза в результате воздействия на сетчатку лазерного излучения с длиной волны 577 нм в микроимпульсном и непрерывном режимах при интравитреальном введении 50 нг/мл рекомбинантного VEGF₁₆₅.

Научно-практическая значимость

Полученные результаты свидетельствуют о возможности и эффективности применения агонистов PPAR α и PPAR γ , а также о целесообразности использования ингибиторов TNF- α при патологии, связанной с формированием патологической неоваскуляризации. Полученные результаты о регуляции ретиальной экспрессии генов ангиогенеза в результате воздействия на сетчатку лазерного излучения с длиной волны 577 нм в микроимпульсном и непрерывном режимах при интравитреальном введении 50 нг/мл рекомбинантного VEGF₁₆₅ позволяют дополнить имеющиеся представления о механизмах действия режимов лазерного излучения и расширить показания для использования лазерного

излучения с длиной волны 577 нм в микроимпульсном режиме при ретинальной неоваскулярной патологии.

Общая характеристика работы

Диссертация Комовой О.Ю. написана в традиционном стиле, изложена на 130 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, трех глав результатов собственных исследований, а также из заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и терминов, списка литературы. Список литературы включает 310 источников, из которых 45 отечественных и 265 иностранных. Работа содержит 12 таблиц и 7 рисунков.

Во введении четко обоснована актуальность проблемы, степень ее разработанности, изложены цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, результаты апробации материалов исследования, сведения о публикациях основных результатов, а также результаты внедрения в практику.

Обзор литературы написан с хорошим знанием современных представлений о механизмах физиологического и патологического ангиогенеза. Дана подробная оценка имеющихся данных по всем разделам диссертационной работы, освещены имеющиеся вопросы, требующие дальнейшего изучения.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования, где дано подробное описание экспериментального материала, создания экспериментальной модели, кислород-индуцированной ретинопатии и детально изложены применяемые методы исследования.

В третьей главе изложены результаты по изучению роли TNF- α в процессе формирования ретинальной неоваскуляризации у животных с

кислород-индуцированной ретинопатией. Представлен анализ полученных данных

Четвертая глава содержит результаты по изучению роли PPAR рецепторов в механизме регуляции ретинального неоваскулогенеза у животных с кислород-индуцированной ретинопатией.

В пятой главе представлены результаты исследования влияния лазерного излучения 577 нм на ретинальную экспрессию генов, участвующих в регуляции ангиогенеза. Дано подробное описание генов ангиогенеза, с выявленным изменением их уровня экспрессии

В заключении обобщены данные выполненных исследований, приведен анализ полученных результатов.

Выводы диссертации полностью соответствуют поставленным задачам исследования, являются достоверными.

Полнота опубликования научных данных

Основные научные результаты диссертации Комовой Ольги Юрьевны на тему «Новые возможности регуляции ангиогенеза при ретинальной неоваскулярной патологии» (экспериментальное исследование) опубликованы полностью. Из них пять статей опубликованы в рецензируемых научных изданиях по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 3.1.5. Офтальмология, или являются приравненными к ним публикациями. Четыре статьи опубликованы в иных журналах.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертации Комовой Ольги Юрьевны не возникло. Из непринципиальных замечаний: некоторые фундаментальные обобщения, замечания желательно было бы выделить с красной строки.

Вопрос: Как результаты данных Ваших исследований по выявлению ретинальной экспрессии генов, участвующих в регуляции ангиогенеза, согласуются с данными литературы, что нового? Охарактеризуйте коротко.

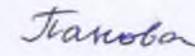
Заключение

Таким образом диссертация Комовой Ольги Юрьевны «Новые возможности регуляции ангиогенеза при ретинальной неоваскулярной патологии» (экспериментальное исследование) является законченной научно – квалификационной работой, выполненной под руководством проф., д.м.н. Гуревича К.Г. и проф., д.м.н. Гавриловой Н.А. и содержит новое решение актуальной задачи, посвященной возможности регуляции ангиогенеза при ретинальной неоваскулярной патологии, имеющей существенное значение как для патологической физиологии – 3.3.3, так и офтальмологии – 3.1.5. Работа полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842 (в последующих редакциях постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: патологическая физиология (3.3.3) и офтальмология (3.1.5).

Доктор медицинских наук,
генеральный директор Некоммерческого
партнерства «Международный научно-
практический центр пролиферации тканей»
«01» июля 2022г.

 Балашова Л.М.

Подпись д.м.н. Балашовой Л.М. заверяю:

Ученый секретарь НП Международный научно-
практический центр пролиферации тканей, д.б.н.  Панова И.Г.

НП «Международный научно-практический центр
пролиферации тканей»

119034, Москва, ул. Пречистенка, д. 29/14

тел. +7 (909) 985-81-84

адрес электронной почты: Blml962@yandex.ru

