

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Власова Тимура Дмитриевича 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

Одной из наиболее частых причин слепоты и слабовидения является неоваскулярная патология сетчатки, включающая диабетическую ретинопатию, ретинопатию недоношенных и некоторые другие заболевания. Для разработки новых направлений в лечении заболеваний глаз, связанных с развитием ретинальной неоваскуляризации, необходимо знать механизмы развития патологического ангиогенеза. Регуляция процессов формирования новообразованных сосудов, с точки зрения современных представлений, осуществляется благодаря наличию системы, связанных между собой, стимулирующих и ингибирующих факторов. Нарушение баланса в этой системе - между ангиогенными и антиангиогенными факторами приводит к развитию патологического ангиогенеза. В настоящее время известно большое количество ангиогенных факторов, которые прямо или опосредованно влияют на ангиогенез. Ключевым фактором ангиогенеза в норме и патологии принято считать эндотелиальный сосудистый фактор роста (Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF). Накопленный клинический опыт свидетельствует о высокой эффективности анти-VEGF-препаратов в лечении заболеваний, сопровождающихся неоваскуляризацией и патологической проницаемостью сосудов. Несмотря на совершенствование терапевтических и лазерных методов коррекции этих заболеваний, лечение не всегда является эффективным. Поэтому изучение механизмов патологического ангиогенеза

способствует и разработке новых подходов в подавлении ретинальной неоваскуляризации. В связи с чем тема проведенного диссертационного исследования является очень актуальной.

Научная новизна полученных результатов

Автором впервые на экспериментальной модели кислород-индуцированной ретинопатии установлено, что TNF- α является индуктором VEGF - зависимого процесса формирования ретинальной неоваскуляризации - чем выше уровень содержания TNF- α в ткани сетчатки, тем выше уровень VEGF и больше площадь ретинальной неоваскуляризации. Также выявлена динамика изменений уровня содержания TNF- α и VEGF в процессе формирования патологии 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 PEDF у животных с кислород-индуцированной ретинопатией позволяет более эффективно снизить уровень содержания VEGF в ткани сетчатки и предотвратить формирование неоваскуляризации. Установлена эффективность применения агонистов PPAR рецепторов при кислород-индуцированной ретинопатии и, таким образом, доказано, что в результате активации PPAR α рецепторов блокируется ретинальная неоваскуляризация.

Впервые выявлены изменения при интравитреальном введении рекомбинантного VEGF₁₆₅ и изучены механизмы регуляции ретинальной экспрессии генов ангиогенеза в результате воздействия на сетчатку лазерного излучения с длиной волны 577 нм в микроимпульсном и непрерывном режимах.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объемом экспериментального материала. Исследование проводилось по грамотно составленному плану работы, сформулированные задачи полностью соответствуют цели работы и для ее достижения использовались современные методы: 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).

Значимость полученных данных доказаны хорошей статистической обработкой с использованием профессиональных статистических программ, что подтверждает обоснованность и достоверность сформулированных выводов.

Научно-практическая значимость

Полученные результаты и сделанные на их основании выводы вносят существенный вклад в имеющиеся представления о механизме формирования ретинального неоангиогенеза. Практические рекомендации, представленные в диссертации, являются объективным следствием изложенных результатов проведенной работы и могут найти применение в дальнейших научных исследованиях.

Общая характеристика работы

Работа построена по традиционному плану и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, список

сокращений и терминов и список литературы, включающий 310 источников - 45 отечественных и 265 иностранных. Материалы диссертации изложены на 130 страницах машинописного текста, иллюстрированы 12 таблицами и 7 рисунками.

Обзор литературы подробно посвящает в механизмы ангиогенеза, влияние на него различных факторов, а также дает характеристику основных заболеваний, сопровождающихся неоангиогенезом сетчатки и существующие на сегодняшний день способы их лечения. В целом, анализ литературы представляет самостоятельный интерес.

В разделе «Материалы и методы исследования» представлены использованные автором методы, включающие создание экспериментальной модели кислород-индуцированной ретинопатии у крыс и модели VEGF-индуцированной ретинопатии у мышей. Подробно описана отработка методик оценки состояния сетчатки экспериментальных животных, включающих иммуноферментный и вестерн-блот анализ, компьютерный анализ цифровых изображений сосудов сетчатки, транскрипционный анализ (Microarray transcription analysis). Все использованные автором методы являются современными и адекватными поставленным задачам. Статистическая обработка данных проведена современными методами.

В целом, выполнен большой объем исследований на современном методическом уровне, что позволило Комовой О.Ю. адекватно отразить полученные данные в главах результатов собственных исследований и решить сформулированные задачи.

Полнота опубликования научных данных

Основные результаты диссертационной работы Комовой Ольги Юрьевны на тему «Новые возможности регуляции ангиогенеза при ретинальной неоваскулярной патологии» (экспериментальное исследование)» представлены в виде девяти печатных работ, в том числе пять статей опубликованы в рецензируемых научных изданиях по

офтальмология, или являются приравненными к ним публикациями; четыре статьи опубликованы в иных журналах.

Замечания и вопросы по диссертации

Замечаний по диссертации нет. Тем не менее, при прочтении появилось несколько вопросов:

1. Почему, по мнению автора, фенофибрат, для которого действие на PPAR рецепторы не является основным, оказал более выраженное действие на белки плотных контактов, и на TNF- α , чем пиоглитазон – селективный агонист PPAR рецепторов?

2. Автор исследовала экспрессию более 20 генов, влияющих на ангиогенез. Экспрессия какого (каких) из этих генов наилучшим образом отражает динамику ангиогенеза?

3. Какой по мнению автора, основной механизм эффекта лазерного излучения на VEGF-индукционное изменение экспрессии генов, связанных с ангиогенезом?

Вопросы и замечания не влияют на общую высокую оценку работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Комовой Ольги Юрьевны «Новые возможности регуляции ангиогенеза при ретинальной неоваскулярной патологии» (экспериментальное исследование)» является законченной научно – квалификационной работой 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. По актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости результатов и объему проведенных исследований работа полностью соответствует требованиям «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 степени кандидата медицинских наук по специальностям: патологическая физиология (3.3.3) и офтальмология (3.1.5).

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой патофизиологии
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения РФ

Доктор медицинских наук, профессор

Власов Т.Д.

«30 08 2022г.



Подпись д.м.н., профессора Власова Т.Д. заверяю:



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6-8.
тел.: 8(812) 338-70-61
e-mail: info@1spbgu.ru
Официальный сайт: www.1spbgu.ru