

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор Р.Е. Калинин
« 02 » сентября 2022 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Комовой Ольги Юрьевны «Новые возможности регуляции ангиогенеза при ретинальной неоваскулярной патологии (экспериментальное исследование)», представленной 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 причин слепоты и слабовидения в России и в мире являются заболевания, сопровождающиеся патологической ретинальной неоваскуляризацией - диабетическая ретинопатия, ретинопатия недоношенных, ретинальная венозная окклюзия и др. Развитие и прогрессирование патологического ангиогенеза определяется равновесием между проангиогенными и антиангиогенными факторами. Ключевым ангиогенным фактором в развитии неоваскулярной патологии является эндотелиальный сосудистый фактор роста VEGF. В настоящее время в борьбе с неоваскулярными осложнениями применяют интравитреальное введение анти-VEGF-препараторов и различные методы лазерной коагуляции. Ответ на проведение анти-VEGF-терапии в зависимости от функциональных и морфологических изменений может быть оптимальный, слабый или отсутствовать. Резистентность может быть обусловлена различными патогенетическими механизмами развития патологии. Несмотря на

достаточно высокую эффективность, широкое применение анти-VEGF терапии в клинической практике максимальный положительный клинический результат может не быть достигнут в связи с тем, что анти-VEGF - зависимый механизм ангиогенеза не всегда является основным. В последние годы в развитии ретиноваскулярной патологии сетчатки установлена роль еще целого ряда индукторов неоангиогенеза и широко проводятся экспериментальные и клинические исследования применения препаратов с различными ингибирующими неоваскуляризацию свойствами. Однако, на сегодняшний день механизм ретинального неоангиогенеза остается до конца не изученным.

Лазерные методы лечения относятся к основным и наиболее эффективным методам лечения целого ряда патологий глазного дна, таких как, диабетическая ретинопатия, ретинальная венозная окклюзия, возрастная макулярная дегенерация и др. Лазерное воздействие с желтым спектром излучения (577 нм) в последние годы все более широко используется в клинической практике. Важную роль в достижении биологических эффектов лазерного воздействия играет модуляция ретинальной экспрессии генов. Проведение исследований, направленных на изучение молекулярных механизмов воздействия на сетчатку лазерного излучения с длиной волны 577 нм позволит идентифицировать ключевые регуляторные факторы и/или реакции, отвечающие за клинический эффект, расширить показания к его применению, определить наиболее оптимальные стратегии и повысить эффективность лазерного лечения целого ряда патологий глазного дна.

Таким образом, на сегодняшний день остается актуальным поиск новых подходов для блокирования нескольких ключевых регуляторов ангиогенеза.

Достижению указанных целей посвящена настоящая диссертация. С этой точки зрения результаты исследования Комовой О.Ю. являются важными для понимания роли основных механизмов развития патологического ангиогенеза и возможности регуляции этого процесса с

помощью ингибиторов TNF- α , агонистов PPAR рецепторов, которые в дальнейшем могут быть использованы в клинической практике для включения этих препаратов в патогенетическую терапию заболеваний глаз, сопровождающихся развитием ретинальной неоваскуляризации. Полученные данные изменения ретинальной экспрессии генов ангиогенеза следует иметь в виду при выборе режимов лазерного излучения с длинной волны 577нм.

Связь с планом научных исследований

Диссертационное исследование Комовой О.Ю. на тему: «Новые возможности регуляции ангиогенеза при ретинальной неоваскулярной патологии (экспериментальное исследование)» выполнено в соответствии с тематикой и планом научной деятельности Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Автором на экспериментальной модели кислород-индуцированной ретинопатии впервые 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. Определена динамика изменений уровня содержания TNF- α и VEGF в процессе формирования патологии при кислород-индуцированной ретинопатии и выявлены сроки их пиковых значений.

Впервые установлена эффективность применения ингибитора TNF- α при кислород-индуцированной ретинопатии и выявлено наличие оптимальных сроков его использования, а комбинированное применение ингибитора TNF- α с анти-VEGF- препаратом или с PEDF позволяет более

эффективно снизить уровень содержания VEGF в ткани сетчатки и предотвратить формирование неоваскуляризации.

Впервые разработана фенофибратная композиция. Патент RU 2652342.

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

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

Изучены механизмы регуляции ретинальной 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.

Выводы диссертации Комовой О.Ю. научно обоснованы, базируются на анализе достаточного фактического материала с применением современных (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)) методов исследования, адекватных поставленным цели и задачам научной работы, что позволяет рекомендовать полученные данные к использованию в исследованиях по разработке новых способов лечения неоваскулярной патологии сетчатки в клинической практике.

Обоснованность использованных методов, а также полученных результатов и положений диссертации

В соответствии с поставленной в работе целью и задачами автором проведена комплексная оценка роли в регуляции ангиогенеза ингибитора TNF- α (инфликсимаба), агонистов PPAR рецепторов (фенофибрата, пиоглитазона) и лазерного излучения с длиной волны 577 нм в

микроимпульсном и непрерывном режимах при ретинальной неоваскулярной патологии. Заключения по исследованию роли TNF- α и PPAR рецепторов были выполнены на основании сравнительного анализа результатов уровня содержания TNF- α , VEGF, уровня белков плотных контактов и площади ретинальной неоваскуляризации у крыс с кислород-индуцированной ретинопатией и интактных животных. Заключения по изучению ретинальной экспрессии генов основывались на сравнительном анализе VEGF - индуцированных изменений ретинальной экспрессии генов ангиогенеза с изменениями при применении лазерного воздействия с длиной волны 577 нм в микроимпульсном и непрерывном режимах.

Результаты собственных исследований были сопоставлены с данными литературы с целью эффективной и достоверной оценки.

Формулировка автором темы работы, ее цели и задач, методов исследования обоснованы результатами анализа современных данных отечественной и зарубежной литературы.

Выводы, теоретические положения и практические результаты диссертации Комовой О.Ю. базируются на достаточном объеме проведенных экспериментов. Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на Всероссийских научно-практических конференциях и опубликованы в российских и зарубежных журналах.

Научная и практическая значимость полученных автором диссертации результатов

Теоретическая значимость работы заключается в расширении и углублении представлений о механизме формирования ретинального неоангиогенеза - установлено, что TNF- α является прямым и VEGF - опосредованным индуктором неоангиогенеза. Результаты исследования показывают наличие целесообразности применения при ретинальной неоваскулярной патологии агонистов PPAR рецепторов и комбинированной TNF- α - VEGF блокады с использованием ингибиторов в определенные установленные сроки. С целью увеличения экспрессии генов с

антиангиогенными свойствами и снижения экспрессии генов с проангиогенными свойствами при ретинальной неоваскулярной патологии установлено наличие целесообразности применения лазерного излучения с длиной волны 577 нм в микроимпульсном и непрерывном режимах.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований в клинической практике агонистов PPAR α и PPAR γ рецепторов, а также ингибиторов TNF- α при заболеваниях глаз, сопровождающихся формированием патологической неоваскуляризации. Полученные результаты о регуляции ретинальной 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 лазерного воздействия и расширить показания для использования лазерного излучения с длиной волны 577 нм в микроимпульсном режиме при ретинальной неоваскулярной патологии.

Структура и объем диссертации

Диссертация Комовой О.Ю. построена по традиционному плану. Работа содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и терминов, список литературы, включающий 310 источников, из которых 45 отечественных и 265 иностранных. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и содержит 12 таблиц и 7 рисунков.

Замечания

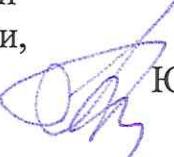
Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертация Комовой Ольги Юрьевны «Новые возможности регуляции ангиогенеза при ретинальной неоваскулярной патологии» (экспериментальное исследование)» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи возможности регуляции ангиогенеза при ретинальной неоваскулярной патологии. Диссертационная работа соответствует пунктам 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (в действующей редакции), а ее автор, Комова Ольга Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология, 3.1.5. Офтальмология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры патофизиологии и кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, протокол № 1 от 02 сентября 2022 года.

Заведующий кафедрой патофизиологии
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор


Юрий Юрьевич Бяловский

Заведующий кафедрой глазных болезней
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., доцент


Александр Вячеславович Колесников

Подписи профессора Ю.Ю. Бяловского и д.м.н. А.В. Колесникова заверяю:
проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор



И.А. Сутков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9
тел. 8(4912)971801, факс 8(4912)971808, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru