

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.072.05 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК
аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 12.09.2022 г. № 8

О присуждении Бакуниной Наталье Александровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Повышение эффективности лечения закрытоугольной глаукомы на основе новых представлений о патогенезе заболевания» по специальностям 14.03.03 – Патологическая физиология и 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки) принята к защите 06.06.2022 г. протокол № 9 диссертационным советом Д 208.072.05 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ № 105/нк от 11.04.2012 г.), адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Бакунина Наталья Александровна, 1978 года рождения, в 2001 г. окончила лечебный факультет Российского Государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) по специальности «лечебное дело».

В 2006 году защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Комбинированное и хирургическое лечение рефрактерной глаукомы» в диссертационном Совете 24.1.174.01 на базе Научно-исследовательского института глазных болезней РАМН.

С 2014 года занимается исследованиями в области способов сохранения зрения у пациентов с глаукомой.

В период подготовки и выполнения диссертации соискатель Бакунина Наталья Александровна работает в должности врача-офтальмолога в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы, совмещая лечебную работу с научной работой.

Диссертация выполнена на кафедре патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

Салмаси Жан Мустафаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической и клинической патофизиологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Балашова Лариса Маратовна - доктор медицинских наук, генеральный директор Некоммерческого Партнерства "Международный научно-практический центр пролиферации тканей".

Официальные оппоненты:

Кривошеина Ольга Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (14.03.03 – патологическая физиология; 14.01.07 – глазные болезни). Предоставлен положительный отзыв. В отзыве содержатся дискуссионные вопросы, которые не умаляют достоинств и значимости проделанной автором работы.

Борзенко Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, академик РАЕН, руководитель Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (14.01.07 – глазные болезни; 14.00.41 – трансплантология и искусственные органы). Предоставлен положительный отзыв. В отзыве содержится один вопрос, на который в ходе дискуссии дан исчерпывающий ответ.

Карлова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по инновационно-технологическому развитию Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница имени Т.И. Ерошевского» Министерства здравоохранения Самарской области.

Предоставлен положительный отзыв. В отзыве содержатся вопросы, на которые в ходе дискуссии были даны исчерпывающие ответы.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанном Власовым Т.Д., д.м.н., профессором, заведующим кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России и Астаховым С.Ю, д.м.н., профессором, заведующим кафедрой офтальмологии с клиникой имени профессора Ю.С.Астахова ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, и утвержденном проректором по научной работе ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России доктором медицинских

наук, профессором, академиком РАН Ю.С. Полушиным (протокол № 8 от 14.06.2022 г.) указали, что диссертационная работа Бакуниной Натальи Александровны «Повышение эффективности лечения закрытоугольной глаукомы на основе новых представлений о патогенезе заболевания», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная проблема улучшения качества лечения и функциональных результатов у пациентов с первичной закрытоугольной глаукомой, имеющая существенное значение для патофизиологии, офтальмологии и генетики.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Бакуниной Наталья Александровны соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.03.03 – патологическая физиология и 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки).

Соискатель имеет 21 опубликованную работу по теме диссертации, в том числе, 12 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций научных результатов диссертаций, 8 – в журналах, индексируемых Scopus, 1 – в зарубежном журнале, 3 патента на изобретение, зарегистрированных в Госреестре Российской Федерации. Публикации посвящены вопросам патогенеза, диагностики, генетическим полиморфизмам и подходам к лечению первичной закрытоугольной глаукомы, в том числе в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией сетчатки. Клинические исследования, кроме ОКТ-ангиографии, осуществлены лично соискателем, экспериментальные исследования выполнены в сотрудничестве с заведующим лабораторией фундаментальных исследований в офтальмологии ФГБНУ «НИИ глазных

болезней» Минздрава России, к.м.н. Федоровым А.А. Молекулярно-генетические исследования проводились совместно с руководителем генетической диагностики ofthalmic.ru, к.м.н., врачом-офтальмологом, ведущим проектным менеджером направления «Генная терапия» научно-технологического университета «Сириус» Винер (Ивановой) М.Е. Общий объем публикаций составил 9, 09 печатных листа и содержит 85% авторского вклада. Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат» составляет 92,25 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Бакунина, Н.А. Патогенетическое обоснование нового взгляда на лечение закрытоугольной глаукомы / Н.А. Бакунина, Л.Н. Колесникова, Л.М. Балашова, Ж.М. Салмаси // Офтальмология. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 885-896. – <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-885-896>.
2. Бакунина, Н.А. Сосудистые и вегетативные факторы при приступе глаукомы / Н.А. Бакунина, Л.Н. Колесникова, С.В. Милаш, Г.В. Порядин, Ж.М. Салмаси, Л.М. Балашова // Российский офтальмологический журнал. – 2021. – Т. 14, № 4. – С. 22-30. – <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-22-30>.
3. Бакунина, Н.А. Морфологическое обоснование патогенеза закрытоугольной глаукомы / Н.А. Бакунина, А.А. Федоров, Л.М. Балашова, Ж.М. Салмаси // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 198-202. – <https://doi.org/10.30629/0023-2149>.
4. Бакунина, Н.А. Изменения показателей оптической когерентной томографии после факоемульсификации при остром приступе закрытоугольной глаукомы / Н.А. Бакунина, Л.Н. Колесникова // Российский офтальмологический журнал. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 10-16. – <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-10-16>.
5. Determination of Anesthetics Used in Adult Ophthalmology by the Multisensory Stripping Voltammetry Method in Tear Fluids / L.M.

Balashova, V.A. Namiot, I.I. Kolesnichenko, N.A. Bakunina [et al.] // *Biophysics*. – 2020. – Vol. 65 (6). – P. 1030-1035. – DOI: 10.1134/S0006350920060020.

6. Бакунина, Н.А. Подходы к молекулярно-генетической диагностике глазных проявлений пролиферативного синдрома для патофизиологически направленного лечения. / М.Е. Винер, Н.А. Бакунина, Ж.М. Салмаси [и др.] // *Клиническая офтальмология*. – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 16-22. – <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-1-16-22>.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Татиколова Александра Сергеевича – доктора химических наук, ведущего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук;

Чаусовой Светланы Витальевны — доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой общей патологии медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Слонимского Алексея Юрьевича – доктора медицинских наук, профессора, врача-офтальмолога ООО «Московская Глазная Клиника»;

Трубилина Владимира Николаевича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой офтальмологии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»;

Новикова Александра Александровича, доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории клинической иммунологии

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы;

Анисимова Сергея Игоревича, доктора медицинских наук, профессора, специалиста по патофизиологии роговицы глаза, Члена Европейского общества катарактальных и рефракционных хирургов ESCRS, Титулярного члена Французского общества офтальмологов (Франция), Научного директора и главного специалиста ООО Глазной центр «Восток-Прозрение».

Отзывы на автореферат содержат высокую оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком квалификационном научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор Кривошеина Ольга Ивановна - ведущий специалист в области патофизиологии заболеваний зрительного нерва, доктор медицинских наук, академик РАЕН Борзенко Сергей Анатольевич - ведущий специалист в области иммуногенетики и морфологии глазных заболеваний, известные своими работами по тематике, представленной к защите диссертации; доктор медицинских наук Карлова Елена Владимировна – ведущий специалист по глаукоме, известная своими работами по тематике, представленной к защите диссертации.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации известен своими исследованиями и публикациями близкими по теме диссертации, способен оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов данной диссертации и дал свое согласие.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая концепция патогенеза первичной закрытоугольной глаукомы, которая консолидирует роль генетических нарушений, особенностей вегетативной регуляции и воспалительного процесса;

на основании этой концепции **предложены** эффективные методы лечения, позволяющие предотвратить повторное поступление и необходимость повторного лечения пациентов в стационаре, улучшить зрительные функции у больных с различными видами закрытоугольной и смешанной глаукомы;

разработаны, на основе анализа побочных явлений и осложнений результатов хирургического лечения первичной закрытоугольной глаукомы, предложения о необходимости и сроках фактоэмульсификации хрусталика второго глаза при в зависимости от уровня повышения провоспалительных цитокинов в слезной жидкости;

предложен собственный разработанный и адаптированный проприетарный алгоритм биоинформатического анализа данных полноэкзомного секвенирования при ПЗУГ и ВМД;

доказана значимость генетических (полиморфизмы в генах COL1A1, COL11A1, ADAMTS17, MFRP), гемостатических (время толерантности к гепарину (VT), время рекальцификации (VR) и максимальная амплитуда агрегатограммы (Koll mA)), иммунных (повышение содержания ЦИК в группе пациентов, «нуждающихся в коррекции гемостаза»; частота встречаемости аутоантител к нДНК, ОБМ, коллагену II и IV типов; уровень цитокинов ИЛ-6, ФНО- α , ТФР- β 1, VEGF), вегетативных факторов (вариабельность сердечного ритма), в патогенезе первичной закрытоугольной глаукомы;

предложены патогенетически значимые доклинические и клинические биомаркеры возникновения острого приступа глаукомы;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано участие патогенетически значимых генетических полиморфизмов, которые определяют наследственную предрасположенность к различным вариантам первичной закрытоугольной глаукомы;

показана значимость уровня цитокинов в сроках возникновения приступа глаукомы на контрлатеральном глазу; роль симпатикотонии в возникновении острого приступа глаукомы;

раскрыта высокая положительная корреляционная взаимосвязь между нарушением регионарного кровообращения на уровне диска зрительного нерва и структурным нарушением на уровне ганглиозных клеток сетчатки;

предложен и реализован системный подход в наблюдении и лечении пациентов с ПЗУГ, основанный на одновременном изучении участия в развитии патологии генетических особенностей, нарушений гемостаза, нарушения регионарного кровотока и воспалительного процесса.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

изучен ряд показателей гомеостаза (показатели агрегатограммы: время толерантности к гепарину (VT), время рекальцификации (VR) и максимальная амплитуда агрегатограммы (Koll mA)), вегетативной дисфункции (вариабельность сердечного ритма), участвующих в формировании первичной закрытоугольной глаукомы, что позволило аргументировано подвести базис для назначения адекватной патогенетической терапии в зависимости от выраженности изменений этих показателей;

внедрен собственный разработанный и адаптированный проприетарный алгоритм биоинформатического анализа данных полноэкзомного секвенирования, позволяющий уточнять прогноз течения и тяжести пролиферативного процесса с учетом клинических и генетических данных у пациентов с ПЗУГ и ВМД, что позволяет проводить своевременную диагностику и обоснованно назначать эффективную терапию.

определение алгоритма биоинформатического анализа данных полноэкзомного секвенирования при проведении дальнейших научных исследований может быть использовано в клинической практике для возможности подбора таргетного лечения пациентам с ВМД и ПЗУГ в перспективе;

разработаны и внедрены принципы патогенетически обоснованной терапии ПЗУГ в практику офтальмологических отделений государственных бюджетных и частных учреждений – научно-клинического центра «Офтальмик», КОГБУЗ «Кировская клиническая офтальмологическая больница», ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Высокая достоверность полученных в работе результатов базируется на достаточном объеме экспериментальных, лабораторных и инструментальных материалов, современности применяемых методик, аргументированности и логичности проведенных анализов.

Выводы работы и практические рекомендации научно обоснованы и вытекают из результатов исследования.

Использованы современные методики сбора и обработки информации, все результаты обработаны статистически.

Предлагаемые автором положения соответствуют данным, представленным в литературе по теме исследования.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах проведения научно-практического исследования, в сборе, систематизации и обработке исходных данных. Автором лично проведена работа по разработке схемы патогенеза первичной закрытоугольной глаукомы, биоинформатической обработке и анализу файлов генетического исследования fastq, выяснение степени патогенности найденных мутаций, по расчету параметров вегетативной дисфункции. Автором лично проведена работа по клинико-инструментальному обследованию и лечению пациентов, анализу клинико-лабораторных показателей, статистическая обработка данных и результатов исследования,

автором внедрена авторская запатентованная методика ретробульбарной анестезии и способа факоэмульсификации. Диссертант курировала всех больных с первичной закрытоугольной глаукомой и различными их осложнениями за период набора материала, определяла диагностическую программу, лечебную тактику, выполнила большую часть как первичных, так и повторных обследований в анализируемой группе. Также автор участвовал в апробации результатов исследования на научно-практических конференциях, подготовил к публикации статьи с основными результатами исследований в рецензируемые научные издания, в том числе журналы, включенные в перечень ВАК при Минобрнауки России.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертация Бакуниной Натальи Александровны представляет собой законченный труд, который полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 426 от 20.03.2022 г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные результаты диссертации.

На заседании 12.09.2022 г. диссертационный совет принял решение присудить Бакуниной Наталье Александровне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 7 докторов наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология и 4 доктора наук по специальности 3.1.5. Офтальмология, участвовавших в заседании, из 33 человек, входящих в состав совета,

