

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, академика РАЕН
Борзенка С.А. на диссертацию Бакуниной Натальи Александровны на
тему: «Повышение эффективности лечения закрытоугольной глаукомы
на основе новых представлений о патогенезе заболевания» по
специальностям 14.03.03 Патологическая физиология, 3.1.5.
Офтальмология (медицинские науки) на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Диссертация посвящена важнейшему вопросу офтальмологии - изучению патогенеза, диагностики и лечения первичной закрытоугольной глаукомы и таких ее проявлений как сочетание с возрастной макулярной дегенерацией, «ползучей» формы первичной закрытоугольной глаукомы и смешанной глаукомы.

Актуальность избранной темы обусловлена прежде всего тем, что глаукома продолжает оставаться ведущей причиной необратимой потери зрения во всем мире. До относительно поздней стадии глаукома протекает бессимптомно, в связи с чем актуальным является необходимость выявления предрасположенности к глаукоме, поиск надежных способов дифференциальной диагностики, алгоритма выбора терапии и прогноза, сравнительного анализа клинических маркеров и других прогностически значимых параметров. Отсутствие своевременного лечения при глаукомной оптической нейропатии при закрытоугольной глаукоме прогрессирует и приводит к полной слепоте. Вопросы, поднимаемые в представленной работе, являются важными для понимания механизмов, лежащих в основе первичной закрытоугольной глаукомы. Данная диссертация является фундаментальным научным трудом и представляет собой законченное самостоятельное исследование проблемы, которая ранее в таком контексте не исследовалась.

Диссертант поставил **целью** разработать ранее не исследованные патогенетически ориентированные подходы к лечению заболеваний на основе изучения патогенеза развития первичной закрытоугольной и смешанной глауком, в том числе в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией сетчатки.

Для достижения цели были поставлены **задачи**: 1. Произвести клинико-генетические исследования при первичных закрытоугольной и смешанной глаукоме, протекающей в том числе с возрастной макулярной дегенерацией сетчатки. 2. Изучить механизмы нарушения иммунитета и гемостаза при разных видах глаукомы. 3. Изучить механизмы развития изменений симпатической и парасимпатической нервных систем у больных с первичной закрытоугольной и смешанной глаукомой и определить предрасположенность к приступам глаукомы у пациентов с первичным аппозиционным закрытием угла передней камеры. 4. Изучить морфологические изменения в тканях глазного яблока при остром и подостром приступах глаукомы, при хронической закрытоугольной глаукоме для патогенетического обоснования схем лечения. 5. Исследовать ведущие звенья патогенеза развития закрытоугольной и смешанной глаукомы, в том числе в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией. 6. На основании выявленных механизмов развития патогенеза закрытоугольной и смешанной глаукоме разработать патогенетически обоснованные консервативные и хирургические методы лечения. 7. Осуществить выбор наиболее эффективных блокад и анестетиков, используемых для купирования острого и подострого приступов глаукомы.

В результате экспериментальных и клинических исследований для решения поставленных задач автором были сформулированы **Положения, вынесенные на защиту**, которые адекватно формулируют наиболее значимые теоретические и практические исследования, установленные автором. Обоснованность положений, выводов, сформулированных в диссертации, вытекает из актуальности разрабатываемой проблемы, построении исследования на известных, проверяемых фактах, достаточном объеме исследований, адекватной оценке и интерпретации полученных результатов.

Диссертационная работа изложена на 288 страницах. Состоит из введения, 10 глав, содержащих обзор литературы, объекты и методы исследования, данные клинико-генетических исследований, клинико-функциональных исследований и результаты терапевтического и

хирургического лечения больных, анализ побочных эффектов и осложнений терапии, обсуждение различных терапевтических тактик, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, глоссарий, список литературы. Диссертация иллюстрирована 85 рисунками, 63 таблицами. Список литературы включает 301 источник, из них 52 отечественных и 249 зарубежных авторов.

В обзоре литературы описаны современные подходы к патогенезу и лечению закрытоугольной и смешанной глауком, клинико-генетические исследования возрастной макулярной дегенерации и первичной закрытоугольной глаукомы, участие вегетативной нервной системы в развитии глаукомы и связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В главе **объекты и методы исследования** дана подробная характеристика половозрастного и этнического состава исследуемых групп пациентов и описаны примененные современные методы исследования (визометрия, биомикроскопия, гониоскопия, оптическая когерентная томография, периметрия, пневмотонометрия, офтальмоскопия, электроретинография, оптическая биометрия на ИОЛ-мастере, ОКТ-ангиография, мультисенсорная вольтамперометрия, иммунология, гистология), молекулярно-генетический анализ: полноэкзомное секвенирование (WES) и NGS (next generation sequencing) панели, биоинформатический анализ и эксперимент *in silico*.

Результаты исследования подробно описаны и проиллюстрированы. Наиболее важными представляются следующие наработки автора. 1. Разработанный проприетарный алгоритм биоинформатического анализа данных полноэкзомного секвенирования, позволяющий уточнять прогноз течения и тяжести возрастной макулярной дистрофии у пациентов с первичным закрытием угла передней камеры или с первично закрытоугольной глаукомой с учетом клинических и генетических данных. В работу алгоритма включен анализ наличия мутаций в генах, прямо или косвенно участвующих в процессе ангиогенеза и основных сигнальных путей. Разработанный алгоритм позволяет оказать клиницисту помощь в превентивном лечении возрастной макулярной дистрофии у пациентов с первичной закрытоугольной глаукомой

и, наоборот, в профилактическом лечении приступов глаукомы у пациентов с возрастной макулярной дистрофией. Своевременная диагностика и начало лечения является залогом успеха в сохранении зрения и предотвращения инвалидности. 2. Разработка новых подходов сосудистой терапии по лечению пациентов с приступом глаукомы в схеме лечения, учитывая сосудистый компонент приступа глаукомы. 3. Выявленное увеличение выработки аутоантител (нДНК, коллагену II типа, коллагену IV типа, ОБМ), у пациентов с глаукомой, подтверждающее аутоиммунную природу заболевания; значительное увеличение выработки цитокинов (ИЛ-6 и ФНО-альфа) в сыворотке крови и, особенно, в слезе при всех видах глауком, повышение уровня ТФР бета1 и VEGF при приступе глаукомы. 4. Анализ гемостатических особенностей глаукомы показал взаимосвязанные изменения со стороны общего гемостаза и фибринолитической системы слезы при нарушениях общего и, особенно, локального иммунитета. Обнаружение взаимосвязи в изменении не только в иммунной, но и в свертывающей системах пациентов с глаукомой. Повышение VEGF в слезе у пациентов доказывает значительные ишемические нарушения. 5. Влияние вегетативной нервной системы на развитие острого приступа глаукомы. 6. Улучшение перипапиллярной перфузии после фактоэмульсификации хрусталика и сосудистой терапии после операции. 7. Разработка модифицированной клинической классификации первичной закрытоугольной глаукомы на основании ее патогенеза.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, а также использованием современных методов исследования, соответствующих поставленным цели и задачам.

Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, соответственно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Заключение и выводы аргументированы и не вызывают сомнений.

Автореферат отражает все разделы и положения диссертации, резюмирует полученные результаты.

По материалам диссертации опубликована 21 научная работа, из них 12 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций научных результатов диссертаций, 8 – в журналах, индексируемых Scopus, 1 – в зарубежном журнале. Получено 3 патента на изобретение, зарегистрированных в Госреестре Российской Федерации.

В процессе оппонирования работы принципиальных замечаний не возникло. Однако в плане дискуссии хотелось бы услышать мнение соискателя на один вопрос:

с точки зрения патофизиологических механизмов, как можно объяснить найденные корреляции между структурными и функциональными параметрами при первичной закрытоугольной глаукоме?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Бакуниной Натальи Александровны «Повышение эффективности лечения закрытоугольной глаукомы на основе новых представлений о патогенезе заболевания», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.03.03 – Патологическая физиология и 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки), является самостоятельным законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы патогенеза первичной закрытоугольной глаукомы в зависимости от генетических патогенетически значимых полиморфизмов, в зависимости от преобладания симпатической нервной системы пациентов и от уровня провоспалительных цитокинов, что расширяет перспективы превентивной и таргетной терапии этого заболевания и имеет важное значение для патологической физиологии, клинической офтальмологии и генетики и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых

степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., №426 от 20.03.2021г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Официальный оппонент:

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)



С.А. Борзенок

« 07 » июля 2022 г.

Юридический и почтовый адрес:

127486, Москва, Бескудниковский бульвар, дом 59а, телефон: 8(925)882-55-08; 8(499)488-85-54, E-mail: mdborzenok@ya.ru

Личную подпись доктора медицинских наук, академика РАЕН Сергея Анатольевича Борзенка

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургии глаза»

им. акад. С.Н. Федорова»,

д.м.н.



Е.Э.Иойлева