

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 25.04.2022 г. № 2

О присуждении Винер Марианне Евгеньевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Патофизиологическое обоснование применения таргетных методов лечения моногенных заболеваний сетчатки» по специальностям 14.03.03 – Патологическая физиология и 14.01.07 – Глазные болезни принята к защите 17.01.2022 г. протокол № 1 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 Винер Марианна Евгеньевна, 1984 года рождения, в 2007 г. окончила факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова по специальности «Лечебное дело».

В период подготовки диссертации соискатель Винер Марианна Евгеньевна работала в должности врача-офтальмолога Центра здоровья глаз Медицинского центра «Атлас».

С 2014 года занимается организацией клинических исследований в области офтальмологии, генетики в сотрудничестве с отделом клинических исследований НМИЦ оториноларингологии, кафедрой офтальмологии ФМБА.

Диссертацию на тему «Экспериментальное исследование параметров электрической стимуляции зрительной коры с целью разработки кортикального зрительного протеза» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук защитила в 2010 году в диссертационном Совете Д002.044.01 на базе Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.

В настоящее время работает в должности ведущего проектного менеджера АНО ВО Научно-технологический университет «Сириус» по разработке препаратов генной терапии в офтальмологии.

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:

Панова Ина Георгиевна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории проблем регенерации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук. Предоставлен положительный отзыв, но в нем содержатся замечания, которые не носят принципиального характера и не препятствуют представлению диссертации к защите.

Рябцева Алла Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий специалист отделения организационного обеспечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Предоставлен положительный отзыв. В отзыве содержатся вопросы, которые не снижают научной и практической значимости рецензируемой работы.

Шелудченко Вячеслав Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Предоставлен положительный отзыв. В отзыве содержатся замечания, которые не носят принципиального характера и не препятствуют представлению диссертации к защите.

На вопросы оппонентов в ходе дискуссии были даны исчерпывающие ответы.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ) (г. Санкт-Петербург), в своем положительном заключении, подписанном Поляковой В.О., д.б.н., профессором, профессором РАН, профессором кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии и Бржеским В.В., д.м.н., профессором, заведующим кафедрой офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, указал, что диссертационная работа Винер Марианны Евгеньевны «Патофизиологическое обоснование применения таргетных методов лечения моногенных заболеваний сетчатки», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских

наук по специальностям 14.03.03 – Патологическая физиология и 14.01.07 – Глазные болезни, выполненная при консультировании доктора медицинских наук, профессора Салмаси Жеана Мустафаевича и доктора медицинских наук Балашовой Ларисы Маратовны, является законченным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная проблема – улучшение качества лечения и функциональных результатов у пациентов с моногенными заболеваниями сетчатки, имеющая существенное значение для офтальмологии, патофизиологии и генетики.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Винер Марианны Евгеньевны соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. с изменениями и дополнениями от 20 марта 2021 г. № 426, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.03.03 – патологическая физиология и 14.01.07 – глазные болезни.

Соискатель имеет 27 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 13 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 9 – в зарубежных журналах. Публикации посвящены вопросам молекулярно-генетического обследования, дифференциальной диагностики моногенных заболеваний сетчатки и подходам к их лечению. Клинические исследования, кроме электрофизиологических, осуществлены лично соискателем, экспериментальные исследования выполнены в сотрудничестве с представителями лабораторного комплекса ФГБУ МГНЦ им. Н.П.Бочкова, МФТИ, Генетико, Геномед. Общий объем публикаций составил 7,27 печатных листа и содержит 85% авторского вклада. Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат» составляет 96,96 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Винер М.Е., Атарщиков Д.С., Кадышев В.В., Зольникова И.В., Демчинский А.М., Барх Д., Балашова Л.М., Салмаси Ж.М. Особенности патофизиологии зрительного цикла, каскада и метаболических путей при пигментном ретините. // Российский офтальмологический журнал. 2021. V.14. N.1. С.80-88.
2. Иванова М.Е. (Винер М.Е.), В.В. Кадышев, Д.С. Атарщиков, И.В. Зольникова, Н.П. Акчурина, Н.К. Серова, Ф.А. Коновалов, Е.Р. Лозиер, Е.А. Померанцева, Н.В. Ветрова, Д. Барх, Л.М. Балашова, Ж.М. Салмаси Вариант фенотипа частичной атрофии зрительного нерва вследствие мутации в гене C19orf12 (нейродегенерация с накоплением железа в мозге (NBIA)) // Клиническая офтальмология. - М., 2020. - 20(1) С.32–36. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-1-32-36.
3. Иванова М.Е. (Винер М.Е.), Горгишели К.В., Зольникова И.В., Атарщиков Д.С., Барх Д., Салмаси Ж.М., Балашова Л.М. Особенности патогенетического и клинического течения врожденной стационарной ночной слепоты при мутации c.283delC в гене NYX // Российский офтальмологический журнал. - М., 2019. - 12(3) С. 77-84. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-77-84>
4. Ivanova ME (Weener M.E.), Trubilin VN, Atarshchikov DS, Demchinsky AM, Strelnikov VV, Tanas AS, Orlova OM, Machalov AS, Overchenko KV, Markova TV, Golenkova DM, Anoshkin KI, Volodin IV, Zaletaev DV, Pulin AA, Nadelyaeva II, Kalinkin AI, Barh D. Genetic screening of Russian Usher syndrome patients toward selection for gene therapy // Ophthalmic genetics journal. 2018. V.39. N.6. P. 706-713. <https://doi.org/10.1080/13816810.2018.1532527>
5. Ivanova ME (Weener M.E.), Atarshchikov DS, Pomerantseva EA, Tolmacheva ER, Konovalov FA, Strelnikov VV, Kurishev AO, Barh D. Whole exome sequencing reveals novel EYS mutations in Russian patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa. // Invest. Ophth.&Vis.Sci.

2020. V.61.P.675.

6. Иванова М.Е. (Винер М.Е.), Зольникова И.В., Хаценко И.Е., Стрельников В.В., Коновалов Ф.А., Лозиер Е.Р., Амплеева М.А., Антонец А.В., Канивец И.В., Горгишели К.В., Атарщиков Д.С., Пьянков Д.В., Коростелев С.А., Кузнецова Е.Б., Бар Д., Балашова Л.М., Салмаси Ж.М. Особенности эпидемиологии, клиники и патогенеза ахроматопсии в российской популяции. // Российский офтальмологический журнал. 2020. Т.13. N.1 С.12-22. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-12-22>
7. Ivanova ME (Weener M.E.), Barh D., Zolnikova IV, Gorgisheli KV, Atarshchikov DS, Ghosh P, Novel frameshift mutation in NYX gene in a Russian family with complete congenital stationary night blindness. // Ophthalmic Genetics. 2019. T.40 N.6 P.558-563 DOI: 10.1080/13816810.2019.1698617

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Бойко Эрнеста Витальевича – доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача РФ, член-корреспондента Военно-медицинской академии, директора Санкт-Петербургского филиала Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

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;

Намиота Владимира Абрамовича – доктора физико-математических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории физики плазмы и физических основ микро-технологии Научно-исследовательского института ядерной физики им. Д.В. Скобельцына Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

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 Шелудченко Вячеслав Михайлович и доктор медицинских наук, профессор Рябцева Алла Алексеевна ведущие специалисты в области диагностики и лечения заболеваний сетчатки, известные своими работами по тематике, представленной к защите диссертации, доктор биологических наук Панова Ина Георгиевна – ведущий специалист по развитию и биологии зрительного анализатора, известная своими работами по тематике, представленной к защите диссертации.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» 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:

1. По результатам генетического обследования пациентов были выявлены 54 новые патогенные мутации, ранее не описанные в мире, которые являются причинными в развитии моногенных заболеваний сетчатки.

2. Моногенная патология сетчатки характеризуется генетическими дефектами, которые приводят к тяжелым прогрессирующим угасаниям зрительных функций, с неизбежной инвалидностью. Изменения затрагивают поля зрения, остроту зрения и цветоощущение. Стандартная поддерживающая терапия не позволяет остановить прогрессирующее снижение зрения у этих пациентов.

3. На основе изучения патогенеза различных форм заболеваний сетчатки помимо замещения функции недостающих структурных белков необходимо применение методов, влияющих на активность регуляторных факторов и факторов транскрипции, в том числе активных в период эмбриогенеза органа зрения (EYS, CRB1).

4. В эксперименте показано, что для лечения моногенных заболеваний сетчатки в перспективе эффективно применение индуцированных плюрипотентных стволовых клеток после подавления и контроля их онкогенной активности.

5. Эффективность сохранения и восстановления зрительных функций при терапии мезенхимальными стволовыми клетками выше, чем при стандартной поддерживающей терапии. Порог чувствительности палочек и колбочек в 1.35 раза увеличен в группе стандартного лечения, что доказывает функциональную несостоятельность фоторецепторов со временем при стандартной терапии.

6. Наблюдается стабильное повышение удовлетворенности пациентов качеством своего зрения и жизни в целом по результатам субъективных методов обследования в группе таргетного лечения (на 33%) по сравнению с группой стандартного лечения (снизилось на 15%). В группе лечения

мезенхимальными стволовыми клетками субъективное состояние пациентов не меняется.

7. Эффективность применяемого лечения в возрастной группе 0 – 18 лет в 5,8 раз более эффективно сохраняет остроту зрения по результатам MLMT теста на подвижность по нескольким градациям яркости, чем в возрастной группе 40 – 65 лет. Успешность таргетного метода лечения зависит от ранней правильной диагностики моногенных заболеваний сетчатки на основе применения клинических рекомендаций. При начале таргетного лечения в возрасте пациента до 10 лет эффективность сохранения зрительных функций на 420% выше по данным собственных исследований, что соотносится с данными зарубежных исследований.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- разные типы моногенных заболеваний сетчатки характеризуются разными типами наследования и требуют отличных методов лечения (применение антисенсных последовательностей и молекулярных ножниц (CRISPR) при доминантных формах и заместительной генной терапии при рецессивных формах);
- изучение метаболических путей и перекрестной эффективности препаратов поможет применять уже имеющиеся препараты в клинической практике при моногенных заболеваниях сетчатки и разработать новые препараты.

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

- разработан и впервые внедрен в клиническую практику предсказательный алгоритм оценки потенциальной перекрестной эффективности таргетных генотерапевтических препаратов у разных групп пациентов с центральными, периферическими и смешанными дистрофиями сетчатки на основе знания патофизиологии протекания заболевания и интерактивных карт;
- подготовлен и представлен в Департамент здравоохранения г. Москвы проект методических рекомендаций «Современная дифференциальная диагностика и лечение моногенных заболеваний сетчатки».

Оценка достоверности результатов исследования выявила: исследования проведены на высоком методическом уровне, с применением современных методов статистической обработки; достоверность полученных результатов обеспечена достаточным количеством изученного материала. Выводы работы и практические рекомендации научно обоснованы и вытекают из результатов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в участии соискателя на всех этапах проведения научно-практического исследования, в сборе и систематизации исходных данных. Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Статистическая обработка полученных результатов проводилась автором данной диссертационной работы лично.

Диссертация Винер Марианны Евгеньевны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (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 20.03.2021 г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 25 апреля 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Винер Марианне Евгеньевне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 6 докторов наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология и 4 доктора наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни, участвовавших в заседании, из 33 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 4 доктора наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни, проголосовали: за присуждение ученой степени - 24, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор РАН

Порядин Геннадий Васильевич

Учёный секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук,
доцент

Кузнецова Татьяна Евгеньевна

26.04.2022 г.

