

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»

Министерства Здравоохранения

Российской Федерации

Д.м.н., профессор

Д.О. Иванов



2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

о диссертации Винер Марианны Евгеньевны «Патофизиологическое обоснование применения таргетных методов лечения моногенных заболеваний сетчатки», представленной к защите в Диссертационный совет Д208.072.05 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.03.03 – патологическая физиология 14.01.07 – глазные болезни

Актуальность темы исследования. При далеко зашедших формах моногенных заболеваний сетчатки инвалидизация трудоспособного населения составляют значительный процент среди причин потери зрения. Появились эффективные лекарственные препараты для сохранения и восстановления зрения, которые ранее не были доступны. Важным остается вопрос своевременного выявления и дифференциальной диагностики моногенных заболеваний сетчатки. Пигментный ретинит (ПР) является наиболее частой и разнородной формой моногенных заболеваний сетчатки и приводит к необратимому нарушению зрения и неизлечимой слепоте. Проведенное М.Е. Винер исследование, целью

которого является изучение эпидемиологии и анализ результатов различных подходов к лечению моногенных заболеваний сетчатки в России является актуальным как для мониторинга этих заболеваний, так и для проведения своевременного лечения. Внедрение в клиническую практику алгоритмов дифференциальной диагностики, определение возможной перекрестной эффективности имеющихся терапевтических препаратов и применение таргетного лечения является одним из приоритетных направлений медикаментозного лечения моногенных заболеваний глаз и представляется актуальным для патологической физиологии, клинической офтальмологии и генетики. Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ кафедры патологической и клинической патофизиологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Автором впервые изучен клинический эффект таргетных методов лечения с описанием механизма воздействия используемых новых препаратов у пациентов с моногенными заболеваниями сетчатки, в сравнении с контрольной группой традиционного лечения и лечения стволовыми клетками. В экспериментальных условиях проведена комплексная оценка изменений зрительных функций до и после применения генотерапевтического таргетного лечения по сравнению со стандартным лечением. Автором впервые в России показано, что применение таргетного лечениякратно повышает эффективность сохранения и восстановления зрительных функций у пациентов с моногенными заболеваниями сетчатки. Представлены сведения об особенностях взаимосвязей между показателями объективных и субъективных методов оценки зрения, ориентации в пространстве и как следствия качества жизни пациентов. По результатам исследований подана 1 заявка на патент на изобретение и зарегистрировано одно «ноу-хау».

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В работе четко поставлена цель и сформулированы задачи исследования, направленные на своевременную диагностику, сохранение и восстановление зрительных функций у пациентов с моногенными заболеваниями сетчатки. Для решения поставленных задач в работе использованы современные клинические, функциональные и лабораторные методы исследования, подтверждающие характер и степень функционального и органического поражения органа зрения. В работе использованы единые критерии оценки полученных данных, применены современные программы и методы статистической обработки. Методическая основа и теоретическое обоснование хорошо представлены. Положения, выносимые на защиту, доказаны результатами. Всесторонний анализ позволил сделать аргументированные и обоснованные выводы, практические рекомендации. Автором корректно обоснованы положения, выдвинутые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертационной работы.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне и на большом клиническом материале (852 пациента) с использованием современных методов лечения, адекватных поставленным задачам. Результаты диссертационной работы документированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала. Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Основные положения исследования доложены на международных, Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, из них 13 статей в журналах

из перечня ВАК РФ, в которых достаточно полно отражено содержание диссертации. Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Теоретическая и практическая значимость работы. В ходе проведенного исследования реализован системный подход в наблюдении и лечении пациентов с моногенными заболеваниями сетчатки, собран и проанализирован большой объем информации для развития этой области медицины в России. В клиническую практику внедрен разработанный и адаптированный алгоритм современной дифференциальной диагностики моногенных заболеваний сетчатки. Полученные результаты позволяют оптимизировать профилактику и лечение моногенных заболеваний сетчатки и их осложнений, определить частоту и степень тяжести побочных эффектов таргетного, стандартного лечения и лечения стволовыми клетками. Модели индуцированных плюрипотентных стволовых клеток могут применяться в ряде случаев без использования животных клеточных линий, что даст возможность моделировать заболевание непосредственно на клеточных линиях самого пациента и ускорить вывод разрабатываемого лечения на клиническую фазу.

Структура и оценка содержания диссертации. Диссертация изложена на 277 страницах, содержит 44 таблицы и 77 рисунков, построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, семи глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Список литературы включает 370 источников (23 – отечественных и 347 – зарубежных авторов).

Во введении подробно и четко изложена актуальность избранной темы, сформулированы цель и задачи, научная новизна и ее практическая значимость, положения, выносимые на защиту, которые в полной мере отражают содержание диссертации. Приведены сведения о личном вкладе

автора, апробации основных результатов исследования их внедрении и полноте представления в публикациях.

В литературном обзоре представлены современные данные о видах, распространенности и осложнениях моногенных заболеваний сетчатки, а также подходы к их диагностике и дифференциальной диагностике, наряду с систематизированным описанием методов существующего лечения и направлений исследований в этой области. Сделан акцент на роли своевременного диагностирования и начала лечения как залого успеха в сохранении зрения и предотвращении инвалидности. Подробно описаны методы оценки зрительных функций, когда отслеживаемые изменения зрения требуют более точных критериев. Представлены интересные сведения о развитии области индуцированных плюрипотентных стволовых клеток как возможной альтернативе животным моделям с кратным повышением точности проводимых исследований. Проведенный анализ отечественных и зарубежных литературных источников явился логической базой для проведения собственного исследования и критической интерпретации его результатов.

В главе «Объекты и методы исследования» автором обоснован выбор объектов и методов исследования для изучения изменений зрительных функций до и после таргетного и стандартного лечения моногенных заболеваний сетчатки, подробно описаны методические подходы и методы статистического анализа, использованные в работе.

В главе «Диагностика и разделение на группы» обоснована стратификация пациентов для сравнения результатов лечения. В главе «Результаты лечения» представлены результаты сравнительной оценки функционального состояния сетчатки, анатомической структуры сетчатки, субъективных результатов лечения по оценке самих пациентов и системные эффекты от лечения. С использованием корреляционного анализа продемонстрирована важная роль многофакторного анализа полученных результатов лечения вследствие генной терапии. Проведено

статистическое сравнение частоты кистозного макулярного отека у пациентов с моногенными заболеваниями сетчатки как одного из наиболее частых осложнений и методы его лечения в сравнении в разных группах пациентов. Также уделено должное внимание анализу побочных эффектов и осложнений лечения и обсуждению в отдельной главе возможного плеiotропного эффекта генотерапевтических препаратов, когда воздействием таргетным геном на одно из звеньев фототрансдукции можно добиться активации или ингибирования другого звена, что может иметь положительный эффект у пациентов с другими формами дистрофий сетчатки. Сделан акцент на то, что разные типы заболевания характеризуются разными типами наследования и требуют особых подходов к лечению. Это применение антисмысловых олигонуклеотидов и системы молекулярных ножниц CRISPR-Cas при доминантных формах, а также заместительной генной терапии с применением аденоассоциированных вирусных векторов в качестве метода доставки необходимой последовательности ДНК в клетки при рецессивных формах заболеваний. Кроме того, важную роль автор уделяет подробному анализу группы пациентов с моногенными дистрофиями сетчатки, причиной которых является патология в сигнальных белках или транскрипционных факторах в отличие от патологии структурных белков, так как требуются различные подходы к лечению этих типов заболеваний.

В заключительном разделе диссертационной работы автором проведено обобщение результатов исследования, их обсуждение с дополнительной дискуссией некоторых положений, подчеркивающих обоснованность сформулированных выводов. Этот раздел написан лаконично, с привлечением литературных данных при обсуждении собственных результатов и свидетельствует о высокой профессиональной эрудиции диссертанта. Результаты диссертационного исследования сформулированы в 7 выводах, которые полностью соответствуют цели и

задачам исследования и в полной мере соответствуют полученным результатам.

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

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Данные, полученные в диссертационном исследовании, могут быть использованы в последипломном образовании для обучения врачей офтальмологов, а также при повышении их квалификации. Целесообразно внедрять разработанный алгоритм дифференциальной диагностики и методы патогенетического лечения при моногенных заболеваниях сетчатки в специализированных медицинских учреждениях Российской Федерации. Результаты исследования имеют важное практическое значение и могут применяться в работе медицинских центров. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе клиник кафедр офтальмологии, генетики, педиатрии, патофизиологии.

Заключение

Диссертация Винаер Марианны Евгеньевны на тему «Патофизиологическое обоснование применения таргетных методов лечения моногенных заболеваний сетчатки», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, 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 диссертация Винаер Марианны Евгеньевны соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении

ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842, 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.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр патологической физиологии с курсом иммунопатологии и офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от 21 января 2022).

Профессор кафедры патологической физиологии
с курсом иммунопатологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ
Минздрава России,
доктор биологических наук, профессор, профессор РАН

Полякова Виктория Олеговна

«21» 01 2022 г.

Заведующий кафедрой офтальмологии
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Бржеский Владимир Всеволодович

2022/г.



Рос. В. О, Директора В.В.

2022

К.т.б.а. СПБ ГПМУ

Е.Н. Майорова

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
Тел.: +7 (812) 295-06-46 e-mail: spb@gpma.ru

Тел.: +7 (812) 295-06-46

e-mail: spb@gpma.ru