

## ОТЗЫВ

**официального оппонента заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Афанасьева Станислава Степановича на диссертационную работу Соломатинной Марии Викторовны «Клинико-диагностические и иммуномолекулярные аспекты нормотензивной глаукомы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.07 – глазные болезни и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология**

### **Актуальность темы**

В структуре открытоугольной глаукомы нормотензивная глаукома (НТГ) в медицинской практике имеет широкое распространение от 10 до 50%. Из-за нормального уровня внутриглазного давления (ВГД) и несмотря на наличие широкого набора современных инструментальных методов диагностики, заболевание чаще выявляется на поздних стадиях. Доказано, что ганглиозные клетки сетчатки (ГКС) и их аксоны гибнут путём апоптоза. Представляется перспективным проведение поиска и идентификации универсальных иммуномолекулярных маркеров факторов, осуществляющих антиапоптотическую защиту и участвующих в развитии нейропатии. Такие маркеры раскрывают возможности доклинической диагностики, прогноза заболевания и являются ключом к расшифровке молекулярных механизмов патогенеза и патогенетически ориентированных терапевтических стратегий. Тем самым, представляется возможным впервые уточнить и расширить представления о роли иммунной системы в поддержании гомеостаза глаз.

### **Новизна, обоснованность и достоверность научных положений и выводов**

Несомненным достижением проведенных исследований является установление патогенетической роли факторов иммунитета в развитии нормотензивной глаукомы. Достоверно, с установлением корреляции между клинико-инструментальными, иммуномолекулярными и иммуногистохимическими методами показана значимость факторов иммунитета в развитии и прогрессировании оптической нейропатии при нормотензивной глаукоме. Морфофункциональные изменения сетчатки и диска зрительного нерва (ДЗН) при нормотензивной глаукоме вызваны апоптозом ГКС, обусловленным комплексными нарушениями иммуномолекулярного гомеостаза со снижением антиапоптотической защиты, сочетанным дефицитом АТ к Тβ4, актину и α-фодрину, отвечающих за блокировку апоптоза и сохранность цитоскелета нейронов, глубоким дефицитом АТ к NSE и ENO-1 (маркеры повреждения нейронов и нарушения гематоофтальмического барьера) и АТ к МВР (маркер демиелинизации); впервые представлена топография зоны иммунного конфликта при глаукомной оптической нейропатии (ГОН).

Достоверность научных положений и обоснованность выводов обеспечены правильным формулированием цели, задач исследования и путей их реализации, достаточным объёмом исследования, а также применением комплекса клинико-лабораторных методов, адекватным целям и задачам исследования, репрезентативностью выборки объектов исследования, использованием статистических методов анализа и проведением экспериментов на сертифицированном оборудовании с помощью сертифицированного программного обеспечения.

### **Значимость диссертации для науки и практики**

Значимость для науки заключается в расширении представлений об иммуномолекулярных механизмах патогенеза НТГ.

Значимость для практики связана с обоснованием надежных экспертных критериев ранней диагностики НТГ с включением наряду с методами оптической когерентной томографии, выявления скрытых диагностических возможностей тонографии в комплексе с пахиметрией и регистрации иммуномолекулярных маркеров риска развития оптической нейропатии при НТГ.

#### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционному плану. Изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследований», двух глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа иллюстрирована 39 рисунками, 30 таблицей. Список литературы содержит 223 источника, из них 60 отечественных и 163 зарубежных.

Во введении автор раскрывает актуальность проблемы, четко формулирует цель исследования и определяет ряд конкретных задач, необходимых для достижения цели. Отражает научную новизну работы, формулирует основные положения, выносимые на защиту, научную и практическую значимость полученных результатов, а также описывает методологию и методы исследований.

Обзор литературы (глава 1) представляет собой развернутый квалифицированный анализ современных знаний по возникновению и прогрессированию НТГ. Особое внимание уделено факторам риска развития заболевания и лабораторно-клиническим способам его верификации. Отдельный раздел обзора литературы посвящен описанию роли иммунной системы в поддержании гомеостаза глаз, а также в развитии патологического процесса при глаукоме; особый интерес представляет подраздел, посвященный описанию иммунологических механизмов поражения глаз при опухолях и аутоиммунных поражениях различной локализации. Этот раздел заслуживает в дальнейшем представления в виде фундаментальной научной публикации.

Во второй главе диссертации представлена методология клинико-лабораторных исследований. Больные подвергались общепринятым клиническим исследованиям на глаукому в сопоставлении с впервые примененными иммунологическими методами исследования. С целью повышения уровня доказательности и проверки правомочности выдвигаемых гипотез проводили верификацию антител (депозиты иммуноглобулинов) в периферическом отделе зрительного анализатора и зрительного нерва, трабекулярной сети, цилиарном теле и его отростках, в энуклеированных глазах больных с терминальной болящей открытоугольной глаукомой (n=30). Иммунное картирование проводили на изолированной сетчатке и зрительном нерве. Все полученные результаты подвергались тщательной статистической обработке с привлечением адекватных математических методов.

Третья глава посвящена изучению эпидемиологических, клинико-функциональных и морфометрических аспектов нормотензивной глаукомы. Установлены нарушения гидродинамики при НТГ. При этом коэффициент легкости С, отражающий затруднение оттока, и КБ, отражающий разобщение контроля регуляции гидродинамики на глазах с тонкой роговицей, могли выступать ранними маркерами нейродегенеративного заболевания, полезными не только в диагностике, но и в мониторинге эффективности лечения (заявка на изобретение № 003750 от 27.01.2015).

В четвертой главе приведены результаты изучения состояния системного и местного гуморального иммунитета с поиском и идентификацией патогенетически значимых аутоантител (аутоАТ) при нормотензивной глаукоме. При НТГ выявлены комплексные нарушения иммуномолекулярного гомеостаза. Экспертным критерием

повышенного риска развития НТГ, может служить сочетанный дефицит АТ к актину и  $\alpha$ -фодрину, отвечающих за блокирование апоптоза и сохранность цитоскелета в нейронах. На фоне их дефицита, избыток АТ к NSE – маркера повреждения высоко дифференцированных нервных клеток, в комплексе с избытком АТ к MBP (маркеру демиелинизации), дефекты антиапоптотической защиты могут быть расценены как факторы риска прогрессирования оптической нейропатии. Выброс в кровотоки АТ к кристаллинам и GAPDH свидетельствует о снижении антиапоптотической защиты, избыток АТ к T $\beta$ 4 – о снижении толерантности нейронов к гипоксии и чувствительности к апоптозу. Повышение концентрации АТ к NSE – маркера повреждения высоко дифференцированных нервных клеток – подтверждает факт гибели нейронов на функциональном и морфометрическом уровне. Патологически избыточное образование АТ к кристаллинам, регулирующих репаративные процессы в клетке, позволяет думать о том, что адаптационные механизмы репарации истощены и самостоятельное устранение комплекса развившихся глубоких нарушений иммуномолекулярного и метаболического гомеостаза в клетках невозможно.

Кроме того, в этой главе представлены результаты по поиску и верификация аутоантител в тканях глаз с терминальной ПОУГ, а также выявление морфологических признаков нарушения гематоофтальмического барьера как возможного пути их доставки. Присутствие депозитов IgG, выявляемых иммуногистохимическим методом, в трабекулярной сети и структурах сетчатки указывает на нарушение целостности гематоофтальмического и гематоэнцефалического барьеров на глазах с терминальной глаукомой. Объектом аутоиммунной агрессии, наряду с сетчаткой (наружный и внутренний плексиформный слои, слой фоторецепторов) и зрительным нервом, являются цилиарное тело, цилиарный эпителий, а также трабекулярный эндотелий.

В заключении автор последовательно и логично изложил основные результаты проведенных исследований, сформулировав их теоретическое и практическое значение. Установлены широкие возможности для применения иммуномолекулярных маркеров в диагностике и прогнозировании клинического течения НТГ. Выявленные системные и местные нарушения на уровне молекулярного и иммунного гомеостаза, высоко коррелирующие с экспертными критериями зрительных дисфункций и тканевого гомеостаза (морфометрические показатели сетчатки и диска зрительного нерва) диктуют разработку терапевтической интервенции, направленной на коррекцию этих нарушений.

Основные положения и выводы диссертационной работы соответствуют сформулированным цели и задачам работы, полностью отражают суть проведенных экспериментов, обоснованы достаточным фактическим материалом и являются логическим завершением представленной диссертационной работы. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 7 статей - в научных журналах, рекомендованных ВАК. Диссертационная работа хорошо оформлена, достаточно иллюстрирована наглядными графиками, рисунками и таблицами. Автореферат в полной мере отражает основные положения диссертации. Исследования выполнены на современном методическом уровне.

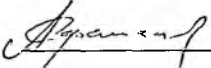
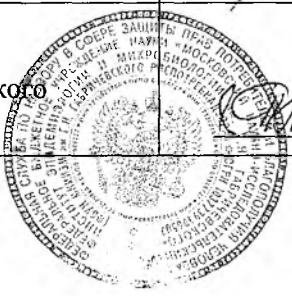

#### **Замечания по диссертационной работе в целом**

В целом работа производит хорошее впечатление, автор обладает высоким исследовательским потенциалом, стремлением самостоятельно ставить и решать поставленные задачи, тем не менее, необходимо сделать несколько замечаний редакционного характера. В тексте встречаются грамматические опечатки и стилистические

неточности. Однако это не влияет на положительную оценку выполненной работы и не ставит под сомнение основные выводы диссертации.

#### Заключение

Диссертационная работа М.В. Соломатиной представляет собой емкое и законченное научное исследование. Посвящена решению актуальной научно-практической задачи по установлению иммунологических патогенетических механизмов при глаукоме и совершенствованию диагностики заболевания. По своей актуальности, научной новизне и практической значимости работа М.В. Соломатиной соответствует критериям, которым должна отвечать диссертация на соискание ученой степени кандидата наук, изложенным в п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации приказом № 842 от 24 сентября 2013 г., может быть представлена к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.07 – глазные болезни и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

<p>Зам. директора по медицинской биотехнологии Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор</p>	 С.С. Афанасьев
<p>Подпись С.С. Афанасьева заверяю: начальник отдела кадров ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора</p>	  Т.М. Лазунина