

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного
бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр
глазных болезней имени Гельмгольца»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, заслуженный
врач РФ, д.м.н., профессор

Л.А.Катаргина



2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России о научно-практической значимости диссертационной работы Таскиной Елизаветы Сергеевны на тему «Некоторые патогенетические факторы развития фиброза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки у пациентов с эндокринной офтальмопатией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология в диссертационный совет Д 208.118.02 на базе ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России

Актуальность темы диссертации

Эндокринная офтальмопатия является наиболее частым экстратиреоидным проявлением аутоиммунного поражения щитовидной железы. За последние десятилетия мнение на патогенезе заболевания неоднократно изменялся. Данная патология сопровождается патологическими изменениями в экстраокулярных мышцах и ретробульбарной клетчатки с вовлечением в патологический процесс зрительного нерва, роговицы. Исходом заболевания может явиться фиброз экстраокулярных мышц с развитием рестриктивного косоглазия и,

соответственно, диплопии, что обуславливает медицинскую и социальную значимость изучения данного заболевания.

Фактор роста фибробластов (FGF), свободные радикалы кислорода и цитокины, высвобождаемые из воспалительных клеток, воздействуют на преадипоциты орбиты пара- или аутокринно, стимулируя адипогенез, пролиферацию фибробластов и синтез гликозаминогликанов, приводя к характерному ремоделированию тканей при эндокринной офтальмопатии (Bell et al. 2000; Zhang et al. 2009; Naik et al. 2010). Экспрессия FGF в орбитальном жире и соединительной ткани при ЭОП предполагает его важную роль в тяжести заболевания.

Рецептор тиреотропного гормона ТТГ является критической мишенью для выработки антител (TSAbs) при эндокринной офтальмопатии. Антитела, направленные против рецептора тиреотропного гормона ТТГ, активируют щитовидную железу, что приводит к чрезмерной выработке ею гормонов и тиреотоксикозу (Smith R. et al. 1988).

Инсулиноподобный рецептор фактора роста 1 (IGF1R) был предложен в качестве второго релевантного аутоантигена при осложнениях эндокринной офтальмопатии (Weightman et al. 1993; Pritchard et al. 2003; Drexhage 2006). Резидентные фибробласты и жировая ткань экспрессируют функциональные рецепторы ТТГ и IGF1R (Bell et al. 2000; Zhang et al. 2009) и представляют ключевых участников ремоделирования орбитальной ткани (Smith 2003).

Диссертационная работа Таскиной Е.С. направлена на раскрытие некоторых патогенетических механизмов фиброза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки при эндокринной офтальмопатии, имеющих значение для улучшения ранней диагностики данного заболевания, и оптимизации подходов к наблюдению и выбору индивидуальной терапевтической тактики.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна работы Таскиной Е.С. состоит в получении новых данных о фиброгенезе экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки при эндокринной офтальмопатии.

Автором показано, что у пациентов с активной фазой заболевания увеличено содержание интерлейкина-17 и антител к рецептору ТГГ в сыворотке крови, в то время как в неактивную фазу в стадии фиброза их концентрация соответствует референсным значениям контрольной группы. Уровень интерлейкина-23 повышен только в неактивную фазу болезни в стадии фиброза.

В работе впервые выявлено наличие дисбаланса между содержанием матриксной металлопротеиназы-13 и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа в различные фазы активности эндокринной офтальмопатии. В активную фазу заболевания уровень обоих показателей в сыворотке крови повышен. В неактивную фазу болезни значение матриксной металлопротеиназы-13 повышено, а содержание тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа соответствует значениям группы контроля.

После проведения пульс-терапии глюкокортикоидами у пациентов с активной фазой концентрация интерлейкина-17 и TSAbs в сыворотке крови значительно снижается. Концентрация матриксной металлопротеиназы-13 после лечения снижается, в то время как содержание тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа не изменяется.

Автором установлено, что содержание сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови, косвенно характеризующее степень деструкции компонентов межклеточного матрикса и синтетическую активность орбитальных фибробластов, повышено у пациентов с эндокринной офтальмопатией независимо от фазы активности заболевания.

Доказано, что уровень ВВ-изоформы тромбоцитарного фактора роста в сыворотке крови повышен в активную фазу эндокринной офтальмопатии и его концентрация соответствует референсным значениям при угасании иммуновоспалительных процессов в орбите. При этом пульс-терапия глюкокортикоидами не способна полностью ингибировать повышенный уровень данного ростового фактора.

Выявлена повышенная концентрация растворимой формы молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 у пациентов с различными фазами активности эндокринной офтальмопатии, косвенно характеризующая активацию эндотелии сосудов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты диссертационного исследования расширяют существующие представления о патогенетических закономерностях фиброгенеза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки при эндокринной офальмопатии.

Высокую теоретическую значимость имеет выявленный автором дисбаланс в содержании матриксной металлопротеиназы-13 и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа при различных фазах активности заболевания.

Практическая значимость диссертационной работы Таскиной Е.С. состоит в том, что автором разработаны новые лабораторные диагностические маркеры, позволяющие выявить нарастание активности эндокринной офальмопатии. Показано, что активная фаза заболевания характеризуется повышением уровня интерлейкина-17 выше 3,5 пг/мл, антител к рецептору тиреотропного гормона выше или равным 1,5 МЕд/л, матриксной металлопротеиназы-13 выше 60 нг/мл, тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа выше 105 нг/мл и ВВ-изоформы тромбоцитарного фактора роста выше или равным 1200 пг/мл в сыворотке крови.

Автором предложено использовать уровень сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови, характеризующий степень деструкции компонентов межклеточного матрикса, для диагностики наличия эндокринной офальмопатии.

Разработаны лабораторные критерии оценки эффективности иммуносупрессивного действия пульс-терапии глюкокортикоидами, основанные на определении содержания интерлейкина-17 и антител к рецептору тиреотропного гормона в сыворотке крови до и во время лечения.

Таскиной Е.С. предложен способ ранней диагностики активной фазы эндокринной офальмопатии (патент на изобретение № 2687082 от 24.09.2018).

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность результатов работы и их обоснованность определяются применением современных методов исследования и статистической обработкой полученных данных. Использованные в работе методы

исследования адекватны поставленным задачам. Научные положения, представленные в диссертации, четко аргументированы и подтверждены результатами статистического анализа. Обоснованность научных положений работы не вызывает сомнений.

Основные результаты работы доложены на региональных, всероссийских и международных научно-практических конференциях. По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 3 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получен патент на изобретение РФ. Содержание автореферата и опубликованных работ отражают результаты диссертационной работы.

Рекомендации по использованию результатов работы

Научные результаты диссертационной работы Таскиной Е.С. можно рекомендовать к использованию в учебном процессе студентов на кафедрах фундаментальных наук, а также клинических ординаторов и курсантов по специальности офтальмологии и эндокринологии.

Однако отсутствие в настоящей работе объективных данных (патоморфологическое подтверждение, либо на основании рентгеновской плотности), подтверждающих фиброз глазодвигательных мышц у больных подгруппы 2, не является достаточно убедительным основанием для практических рекомендаций офтальмологам при ведении пациентов эндокринной офтальмопатией.

Предложенная модель активной стадии эндокринной офтальмопатии основана на результатах дорогостоящего лабораторного исследования крови пациента. Подлежит сомнению проведение такого исследования с позиций клинико-экономической целесообразности. Стандартное офтальмологическое обследование позволяет определить самые ранние признаки активности эндокринной офтальмопатии. Тем не менее, представленные результаты исследования расширяют имеющиеся данные о патогенезе развития фиброза в тканях орбиты у больных эндокринной офтальмопатией и не умаляют достоинств работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Таскиной Елизаветы Сергеевны «Некоторые патогенетические факторы развития фиброза экстраокулярных мышц и

ретробульбарной клетчатки у пациентов с эндокринной офтальмопатией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития патологической физиологии и медицины в целом, а именно расширены представления о закономерностях фиброгенеза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки при эндокринной офтальмопатии. Диссертация актуальна, выполнена на современном методическом уровне, обладает научной ценностью, новизной и практической значимостью.

Диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями № 355 от 21.04.2016 г.), а ее автор заслуживает присуждение искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв обсужден на заседании Экспертной комиссии Учёного совета ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России протокол № 4 от « 26 » июля 2019 г.



Начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, доктор биологических наук, профессор

Зуева М.В.

105062, г. Москва, ул.Садовая-Черногрозская 14/19
 kanc@igb.ru, info@igb.ru
 8(495)625-87-73
www.igb.ru