

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Юрьевой Татьяны Николаевны на диссертацию 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.

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) рассматривается как хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание орбиты с широким спектром клинических симптомов, часто возникающее на фоне тиреоидной дисфункции. ЭОП характеризуется отеком и лейкоцитарной инфильтрацией ретробульбарной клетчатки и экстраокулярных мышц с последующим развитием фиброза, клинически проявляемого в виде стойкого экзофтальма, диплопии и страбизма. Частота развития клинически выраженных симптомов достигает 30-50%. Крайне тяжелое течение может приводить к развитию осложнений в виде оптической нейропатии и/или повреждения роговицы со значительным снижением зрительных функций, что определяет медицинскую и социальную значимость этой проблемы.

В настоящее время ЭОП относят к мультифакториальным заболеваниям в виду отсутствия единой теории патогенеза. Предполагается, что патогенетические механизмы прогрессирования могут быть связаны с активацией аутоиммунного воспаления в мягких ретробульбарных тканях, которые, вероятно, реализуются через особую систему Т-хелперов 17 типа. Диссертационная работа Таскиной Елизаветы Сергеевны направлена на изучение некоторых триггерных точек фиброгенеза мягких ретробульбарных тканей, которые, возможно, помогут раскрыть новые патогенетические механизмы ЭОП с возможностью прогнозирования клинического течения и выбора индивидуальной терапевтической тактики. В связи с этим данное исследование актуально как с позиции патологической физиологии, так и для клинической медицины.

### Научная новизна исследования

На основании проведенного исследования соискателем раскрыты некоторые новые патофизиологические закономерности фиброгенеза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки. Впервые отмечено, что в активную фазу ЭОП одновременно повышается содержание антител к рецептору тиреотропного гормона и интерлейкина 17 в сыворотке крови. Показано, что после пульс-терапии глюкокортикостероидами значительно снижаются значения данных иммунологических показателей. Автором выявлено повышение уровня интерлейкина 23 в неактивную фазу заболевания.

В диссертации Таскиной Е.С. впервые обнаружен дисбаланс в содержании матриксной металлопротеиназы 13 и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 при различных фазах активности ЭОП. Автором показано, что в активную фазу иммуномедиаторного воспаления значение данных показателей увеличено. На фоне лечения глюкокортикостероидами уровень тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 остается повышенным, а показатель матриксной металлопротеиназы 13 снижается. У пациентов с неактивной фазой заболевания в стадии фиброза преобладает деструкция компонентов соединительной ткани, при которой уровень матриксной металлопротеиназы 13 повышен, а значение тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 соответствует референсным границам нормы.

Впервые показано, что пациенты с ЭОП, независимо от фазы активности, имеют повышенную концентрацию сульфатированных гликозаминогликанов и растворимой формы молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 в сыворотке крови. Соискателем отмечено максимальное содержание ВВ-изоформы тромбоцитарного фактора у пациентов с активной ЭОП. Научной новизной обладают данные о слабом ингибирующем влиянии глюкокортикостероидов на повышенный уровень сульфатированных гликозаминогликанов, ВВ-изоформы тромбоцитарного фактора роста и растворимой формы молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1.



### **Достоверность и обоснованность научных положений и выводов**

Достоверность сделанных автором заключений основана на репрезентативной выборке с использованием широкого спектра современных клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов исследования. Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы ясно и корректно. Выводы аргументированы, логично вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам. Рекомендации полностью соответствуют содержанию работы и имеют практическое значение.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В диссертации раскрыт целый ряд иммунологических и биохимических реакций, возникающих при ЭОП, а также на фоне лечения. Выявлено изменение в содержании некоторых цитокинов в разные стадии ЭОП: в активную фазу заболевания повышено содержание интерлейкина 17, а в неактивную фазу в стадии фиброза мягких ретробульбарных тканей увеличивается уровень интерлейкина 23. Автором выявлен дисбаланс в системе «матриксной металлопротеиназы 13 и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1» при ЭОП разных фаз активности с преобладанием деструктивных процессов в межклеточном матриксе соединительной ткани. Уровень растворимой формы молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1, характеризующий эндотелиальную активацию, повышен при всех фазах активности ЭОП и способствует хронизации воспалительного процесса в орбите.

Дополнены патогенетические механизмы влияния глюкокортикостероидов при лечении активной фазы ЭОП. Одним из механизмов иммуносупрессивного действия пульс-терапии глюкокортикостероидами выступает значительное снижение уровня антител к рецептору тиреотропного гормона и интерлейкина 17. Пульс-терапия метилпреднизолоном обладает слабым ингибирующим влиянием на различные профиброгенные факторы, а именно не в полной мере снижает

повышенное содержание тканевого ингибитора металлопротеиназ I и ВВ-изоформы тромбоцитарного фактора роста. До и после лечения сохраняется эндотелиальная активация с повышенным уровнем растворимой формы молекулы адгезии сосудистого эндотелия I.

Таскиной Е.С. предложены новые лабораторные критерии наличия и/или активности ЭОП. Проведенное исследование позволило автору выявить наиболее значимые показатели для расчета модели, диагностирующей активную фазу ЭОП. Полученные данные позволяют улучшить раннюю диагностику заболевания и оптимизировать индивидуальную терапевтическую тактику.

### **Апробация и внедрение результатов исследования в практику**

Основные положения и выводы диссертационной работы Таскиной Е.С. доложены на различных научных конференциях и форумах. Диссертация прошла апробацию на проблемной комиссии по медико-биологическим наукам ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, ее материалы используются в учебном процессе кафедр патологической физиологии, офтальмологии, госпитальной терапии и эндокринологии данной медицинской академии. Практические результаты исследования внедрены в работу эндокринологического отделения ГУЗ «Краевая клиническая больница № 1» г. Читы.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 17 работ, из них 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. По материалам исследования получен патент на изобретение РФ «Способ ранней диагностики активной фазы эндокринной офтальмопатии». Содержание автореферата и опубликованные работы в полном объеме отражают результаты диссертационного исследования.

### **Структура диссертационной работы**

Диссертация Таскиной Е.С. изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, главы материалы и



методы исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Указатель использованной литературы содержит 212 источников, из них - 59 публикаций отечественных авторов и 153 - зарубежных. Работа иллюстрирована 19 рисунками и 20 таблицами.

Во введении обоснована актуальность и представлены данные по разработанности темы исследования, определены цель и задачи, сформулирована научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены научные положения, выносимые на защиту.

В первой главе диссертации представлен обзор литературы, в котором разносторонне проанализированы современные представления о патогенезе повреждения экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки при ЭОП. Подробно описана морфофункциональная характеристика орбитальных фибробластов и патогенетическое значение некоторых иммунологических и биохимических показателей. Уделено внимание современным подходам в диагностике и лечении данного заболевания. Анализ литературных данных достаточно подробен и отмечает те нерешенные проблемы в патогенезе ЭОП, в том числе и фиброгенезе мягких ретробульбарных тканей, которые диссертант собирается исследовать.

Во второй главе представлена характеристика групп, изложен дизайн исследования, подробно описаны использованные автором клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы. Научная работа Таскиной Е.С. выполнена в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований.

В третьей главе приводятся результаты собственных исследований. Автором выявлены взаимосвязи между повышением титра антител к рецептору тиреотропного гормона и активностью заболевания с увеличением концентрации интерлейкина 17. Показано, что содержание интерлейкина 23 повышено только у пациентов в неактивную фазу ЭОП в стадии фиброза мягких ретробульбарных тканей. Соискатель выявил новые патогенетические

механизмы иммуносупрессивного действия пульс-терапии глюкокортикостероидов, которое выражается значительным снижением уровня антител к рецептору тиреотропного гормона и интерлейкина 17 после лечения. Выявлено наличие дисбаланса в содержании матриксной металлопротеиназы 13 и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа в разные фазы активности заболевания. Показано, что у всех пациентов с ЭОП повышен уровень сульфатированных гликозаминогликанов и растворимой формы молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1. Максимальное содержание ВВ-изоформы тромбоцитарного фактора роста выявлено у пациентов с активной фазой ЭОП, что позволяет использовать данный показатель в качестве дополнительного диагностического критерия активности заболевания. На основе проведенного корреляционного анализа автором выбраны наиболее значимые критерии для расчета диагностической модели активной фазы ЭОП.

Далее обсуждаются полученные результаты с анализом имеющихся литературных данных по изучаемой теме, а также представляются и анализируются итоги выполненного исследования.

Выводы диссертационной работы четко сформулированы и полностью соответствуют цели, задачам исследования и основным положениям, выносимым на защиту. Рекомендации конкретны и позволяют использовать их в практической работе врачей-офтальмологов и эндокринологов.

Оформление диссертации отвечает предъявляемым требованиям. Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет. Диссертация изложена хорошим литературным языком, имеет незначительное количество опечаток и замечаний, не уменьшающих научную значимость проведенного исследования:

1. Начиная с таблицы № 8 Вы проводите одновременное сравнение более 2-х групп. При этом в качестве достоверности приводите  $p < 0,05$  без учета поправки на множественное сравнение.



В качестве дискуссии хотелось бы услышать от диссертанта ответы на следующие вопросы:

1. Как можно объяснить, что при фиброзе экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки возникает дисбаланс цитокинов, указывающих на «преобладание деструкции межклеточного матрикса»?
2. О чем свидетельствует резкое снижение концентрации интерлейкина 17 после проведения кортикостероидной терапии при неизменной концентрации интерлейкина 23, который, как известно, активирует и индуцирует функциональную активность интерлейкина 17?

### **Заключение**

Диссертационная работа Таскиной Елизаветы Сергеевны на тему: «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 законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований представлено решение актуальной научной задачи по раскрытию некоторых закономерностей фиброгенеза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки при эндокринной офтальмопатии. Полученные автором результаты соответствуют пунктам 2 и 9 паспорта специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями от 21.04.2016 года № 335), а ее автор заслуживает

присуждение искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент,  
заместитель директора по научной работе  
Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ  
«МНТК «Микрохирургия глаза»  
им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор



Татьяна Николаевна Юрьева

Почтовый адрес: 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова 337;  
тел.: 8 (3952) 564-139; [www.mntk.irkutsk.ru](http://www.mntk.irkutsk.ru); e-mail: [if@mntk.irkutsk.ru](mailto:if@mntk.irkutsk.ru)

Подпись доктора медицинских наук, профессора Юрьевой Т.Н. заверяю:  
Ученый секретарь Иркутского филиала  
ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»  
им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, д.м.н. О.И. Розанова

«15» августа 2019 г.

