

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.03

на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 17 декабря 2024г., № 5

О присуждении **Бельской Ксении Игоревне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени **кандидата медицинских наук**.

Диссертация на тему: **«Значение биомаркеров патогенеза окклюзий сосудов сетчатки для персонализации диагностической и лечебной тактики»** по специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки), 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки) принята к защите 16 октября 2024 г., протокол № 56 диссертационным советом 21.3.054.03 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1 стр.1, приказ № 561/нк от 03.06.2021г.

Соискатель Бельская К.И., 1995 года рождения, в 2018 году окончила ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России по специальности «Педиатрия». С 2018 г. по 2020 г. обучалась в клинической ординатуре ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России на кафедре офтальмологии. По окончании ординатуры прикреплена к кафедре офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России для выполнения диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Бельская К.И. с 2020 года по настоящее время работает в ГБУЗ ММНКЦ имени С.П. Боткина ДЗМ в должности врача-офтальмолога.

Научный руководитель:

Мошетьова Лариса Константиновна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, президент ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Казаков Сергей Петрович, доктор медицинских наук, доцент, начальник центра клинической лабораторной диагностики – главный лаборант ФГБУ ГВКГ им Н. Н. Бурденко МО РФ, президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики (РАМЛД) России, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА.

Оппоненты:

Лоскутов Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», заведующий отделением офтальмологии

Кушлинский Николай Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель клинико-диагностической лаборатории федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина»

- дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. Н. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Положительный отзыв составлен и.о. заведующего кафедрой офтальмологии имени акад. А.П. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), начальником офтальмологического центра (с дневным стационаром) ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России д.м.н., доцентом Куроедовым Александром Владимировичем; заведующим кафедрой клинической лабораторной диагностики ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) д.б.н., профессором Щебро Сергеем Николаевичем и утвержден проректором по научной работе ФГАОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) д.б.н., профессором, профессором РАН Ребриковым Денисом Владимировичем.

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 4 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ получен 1 патент

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Бельская, К.И.** Мошетова Л.К., Казаков С.П., Туркина К.И. Содержание моноцитарного хемотаксического белка-1 в слезной жидкости у пациентов с окклюзией вен сетчатки. // ЗОНТ: здоровье, образование, наука, технологии. Всероссийский междисциплинарный конгресс по непрерывному профессиональному медицинскому образованию работников здравоохранения (П. Москва. Красногорск. 12–15 декабря 2023): сборник материалов конференции / ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. — М.: РМАНПО, 2023. — С. 30-31.
2. **Бельская, К.И.** Мошетова Л.К., Казаков С.П. Анализ содержания биомаркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с окклюзиями сосудов сетчатки различного генеза. // Медицинский алфавит. – 2024. – Т. 4. – С. 22–26. ИФ - 0,367.

3. **Бельская, К.И.** Казаков С.П. Количественное содержание васкулярного эндотелиального фактора роста в слезной жидкости у пациентов с окклюзией сосудов сетчатки. // Интерпретация результатов лабораторных исследований: Материалы XXIX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. ЦМТ, 1-3 апреля 2024 г. / под ред. В.В. Долгова. – Москва: Блок-Принт, 2024. – с. 39-40.
4. **К. Belskaya, S. Kazakov.** A study of monocyte chemoattractant protein-1 in tear fluid in patients with retinal vessel occlusion. // Clinica Chimica Acta. - 2024. - Volume 558, Supplement 1. 118511, ISSN 0009-8981.
5. **Бельская, К.И.** Мошетова Л.К., Казаков С.П. Маркеры дисфункции эндотелия при окклюзии центральной вены сетчатки. // Современные технологии в офтальмологии. – 2024. – Т. 4, № 1. – 64. ИФ - 0,138.
6. **Бельская, К. И.** Мошетова Л. К., Казаков С. П. Анализ концентрации моноцитарного хемотаксического белка-1 и гомоцистеина при острой сосудистой патологии сетчатки // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2024. - Т., № 3. - С. 5–9. ИФ - 0,318.
7. **Бельская, К.И.** Мошетова Л.К., Казаков С.П. Значение биомаркеров эндотелиальной дисфункции при окклюзии центральной вены сетчатки. // Офтальмология. – 2024. – Т. 21, №3. – С. 527–532. ИФ - 0,712.
8. **Бельская, К.И.** Мошетова Л.К., Казаков С.П., Туркина К.И. Эпидемиология и патогенез окклюзии вен сетчатки. // Российская детская офтальмология. – 2024. – Т.3, №49. – С. 47–53. ИФ - 0,232.
9. Способ прогнозирования исхода неишемической окклюзии центральной вены сетчатки. Авторы: Мошетова Л. К., Бельская К. И., Казаков С. П. (патент на изобретение №2926788, 17.09.2024).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Бржеского Владимира Всеволодовича, заведующего кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит.
2. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Гусяковой Оксаны Анатольевны, заведующего кафедрой фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит.
3. Отзыв от доктора медицинских наук, доцента, Савочкиной Анны Юрьевны, заведующим кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит.
4. Отзыв от доктора медицинских наук, доцента Соснина Дмитрия Юрьевича, профессора кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПГМУ им. Академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

5. Отзыв от доктора медицинских наук, доцента Александрова Александра Сергеевича, врача-офтальмолога офтальмологического отделения Центра (хирургического) ФГКУ «Консультативно-диагностический центр Генерального Штаба Вооруженных Сил Российской Федерации». Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеющими публикации в сфере офтальмологии и клинической лабораторной диагностики, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **обнаружены** отличия ($p < 0,0001$) между показателями концентрации гомоцистеина в плазме крови группы неишемической окклюзии центральной вены сетчатки и группы окклюзии центральной артерии сетчатки. Выявлены отличия в концентрации моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в слезной жидкости между показателями группы пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки и группы контроля ($p < 0,00001$), а также группы с окклюзией центральной артерии сетчатки ($p < 0,00001$).

- **выявлены** различия в показателях концентрации васкулярного эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) в слезной жидкости групп пациентов с неишемической окклюзией центральной вены и центральной артерии сетчатки ($p < 0,00001$), групп пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки и контрольной группы ($p < 0,00001$), группы пациентов с окклюзией центральной артерии сетчатки и группы контроля ($p = 0,00001$). Разработаны показатели их клинической информативности.

- **установлена** сильная взаимосвязь между максимально скорректированной остротой зрения и концентрацией васкулярного эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) в слезной жидкости ($rs = -0,802$, $p < 0,05$), между максимально скорректированной остротой зрения и содержанием гомоцистеина в плазме крови ($rs = -0,754$, $p < 0,05$), между показателями толщины сетчатки в fovea centralis и содержанием гомоцистеина в плазме крови ($rs = 0,624$, $p < 0,05$), а при окклюзии центральной артерии сетчатки – средняя взаимосвязь между показателем максимально скорректированной остроты зрения и уровнем васкулярного эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) в плазме крови ($rs = 0,542$, $p < 0,05$).

- **предложено** использовать разработанную на основании методов логистической регрессии модель прогностической значимости неблагоприятного клинического исхода пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки, которая включала уровень васкулярного эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) в слезной жидкости, величину максимально скорректированной остроты зрения и показатель толщины сетчатки в fovea centralis.

- **разработан** алгоритм ведения пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки, основанный на модели логистической регрессии,

включающий показатели максимально скорректированной остроты зрения, толщины сетчатки в fovea centralis и уровень васкулярного эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) в слезной жидкости.

- **рекомендовано** в дополнительной диагностике и последующем мониторинге течения ретинальных венозных окклюзий использовать неинвазивную, безопасную методику исследования биомаркеров в слезной жидкости.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **расширены** представления о возможностях дополнительной диагностики неишемической окклюзии центральной вены сетчатки и окклюзии центральной артерии сетчатки.

- **доказано** наличие устойчивых корреляционных связей между клиническим течением неишемического типа окклюзии центральной вены сетчатки и изменениями уровней гомоцистеина в плазме крови, моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в слезной жидкости, васкулярного эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) в слезной жидкости, что вносит вклад в исследование механизмов патогенеза и расширяет представления о возможностях и эффективности персонализированного подхода к лечению.

Практическое значение полученных соискателем результатов исследования подтверждается тем, что:

- **выявлена** взаимосвязь между уровнем гомоцистеина в плазме крови, моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в слезной жидкости, васкулярного эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) в слезной жидкости и клиническими показателями у пациентов с окклюзией сосудов сетчатки, что позволяет использовать эти значения для дополнительной лабораторной диагностики при уточнении диагноза.

- **разработана** патогенетическая модель прогнозирования исхода неишемической окклюзии центральной вены сетчатки, основанная на доступных традиционных инструментальных и лабораторных методах исследования, и алгоритм ведения пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки. На основании полученных высоких показателей клинической информативности представляется перспективным использование предложенной модели и алгоритма для прогнозирования исхода и персонализированного подхода к тактике ведения пациентов.

Научная новизна:

- **сформулирована** научная идея исследования содержания моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в слезной жидкости для уточнения генеза окклюзий сосудов сетчатки, повышения точности диагностики на начальном этапе развития патологического процесса, что может быть использовано для определения персонализированной тактики ведения пациентов.

- **выявлена** устойчивая взаимосвязь между клиническим течением неишемической окклюзии центральной вены сетчатки и показателями концентрации гомоцистеина в плазме крови, моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в слезной жидкости, васкулярного эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) в слезной жидкости, что позволяет определять эти

показатели как биомаркеры, которые участвуют в механизмах патогенеза ретинальной венозной окклюзии.

- **обоснована** возможность использования показателей уровня биомаркеров слезной жидкости как дополнительного диагностического способа, повышающего точность диагностики окклюзий сосудов сетчатки с использованием безопасной и простой методики сбора биоматериала.

- **установлена** сильная корреляционная взаимосвязь между морфофункциональным состоянием макулярной зоны и содержанием гомоцистеина в плазме крови, содержанием васкулярного эндотелиального фактора роста-А (VEGF-A) в слезной жидкости.

- **рассчитаны** пороговые значения с высокими диагностическими показателями, включающими уровни гомоцистеина в плазме крови, моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), васкулярного эндотелиального фактора роста-А (VEGF-A) в слезной жидкости, и предложена модель логистической регрессии, имеющие высокую клиническую информативность и перспективы использования для прогнозирования эффективной тактики ведения пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки.

Оценка достоверности результатов исследования: Работа выполнена достаточном клиническом материале (96 пациентов) с использованием современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам. По результатам исследования опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 работы – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 2 работы – в изданиях, включенных в международную базу данных и систему цитирования Scopus. Получен патент на изобретение РФ (№ 2826788 «Способ прогнозирования исхода неишемической окклюзии центральной вены сетчатки», 17.09.2024).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах исследования: обоснование актуальности и степени разработанности темы диссертационной работы, формулировка цели, задач, определение методов решения поставленных задач; анализ научной литературы по теме диссертационного исследования; офтальмологическое 14 обследование всех пациентов, сбор биоматериала – слезной жидкости и плазмы крови – у обследуемых пациентов для проведения лабораторных исследований; участие в проведении лабораторных иммунохимических и биохимических исследований; анализ полученных данных, включая статистический анализ (непараметрические методы, построение и анализ ROC-кривых с расчетом пороговых значений и показателей клинической информативности, метод логистической регрессии для многофакторного анализа); обобщение результатов; формирование заключения и выводов, положений, выносимых на защиту, практических рекомендаций; подготовка материалов для публикации по теме диссертационной работы.

Диссертация охватывает поставленные научные задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что обусловлено этапностью исследования,

концептуальностью и отсутствием методологических противоречий. В ходе проведенного исследования выполнены все поставленные задачи, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Бельской Ксении Игоревны представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, в которой решена научная задача оптимизации диагностики и персонализация подхода к выбору тактики ведения пациентов с окклюзией сосудов сетчатки, которая соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции Постановления Правительства РФ от 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к диссертационным работам, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки), 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 10 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (3.1.5. - 7 д.м.н.; 3.3.8. - 3 д.м.н.), участвовавших в заседании, из 24 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 18, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета
д.м.н., профессор, академик РАН

Серова

Серова Н.К.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор



Карпова Е.П.

«17» декабря 2024 г.