

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «НМИЦ ГБ
и офтальмологии» Минздрава России,
И.С. Давыдов, академик РАН
В.В. Нероев



«10 сентября 2020 г.»

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

о научно-практической значимости диссертационной работы

Энкиной Анны Владимировны

«Разработка и экспериментальное обоснование новой модели кератопротеза»
по специальностям 14.01.07 – глазные болезни и 14.01.24 – трансплантология и
искусственные органы

Актуальность темы диссертации

Одной из актуальных проблем современной офтальмологии является функциональная реабилитация пациентов, со стойкими помутнениями роговицы, потерявших зрение в результате тяжелых травм, ожогов глазного яблока, а также с терминальными стадиями дистрофий роговицы исходом которых является формирование сосудистых бельм. Кератопротезирование является единственно возможным методом восстановления зрительных функций у данных пациентов, так как кератопластика в таких случаях приводит к помутнению роговичного трансплантата. Метод аллопластики роговицы насчитывает более чем 200-летний период развития. Долгий путь становления кератопротезирования характеризовался экспериментальными поисками и клиническими испытаниями различных моделей кератопротезов, но развитие отдаленных послеоперационных осложнений до сих пор остается основной причиной неудач. Наиболее частым из них является протрузия кератопротеза в результате асептического некроза ткани роговицы. При этом развитие осложнений зависит от многих факторов – конструкции кератопротеза, методики его имплантации, этиологии бельма, правильного ведения послеоперационного периода.

Современный период кератопротезирования начался в конце 1960-х гг. с момента введения синтетических полимеров. Использование полимерных материалов является перспективным, так как это позволяет изготавливать изделия сложной геометрической конструкции со стабильными оптическими и биомеханическими свойствами. В последующие десятилетия было разработано и оценено клинически большое разнообразие одно- или двухкомпонентных кератопротезов из гомополимеров, сополимеров, биосополимеров и взаимопроникающих полимерных сетей.

В России с 1968 года активно проводили экспериментальные исследования в области кератопротезирования по изучению морфофункциональных изменений в интактных роговицах, дистрофических и ожоговых бельмах, возникающих в ответ на имплантацию неперфорированных и перфорированных дисков, а также сквозных кератопротезов. В настоящее время преимущественно выполняли кератопротезирование с имплантацией протеза модели Федорова-Зуева и пересадку роговично-протезного комплекса с использованием консервированной или кросслинкинг-модифицированной роговицы. Однако, несмотря на разнообразие форм, размеров и материала, доля отторжения кератопротезов по данным литературы составляет до 80% случаев.

В результате активных экспериментальных исследований в последние годы стало очевидным, что наличие отверстий в опорных пластинах кератопротеза предотвращает полное разобщение передних и задних слоёв роговицы, способствует лучшей фиксации кератопротеза в роговице и снижает риск его отторжения. Однако имплантация усовершенствованных моделей не привела к полному устранению послеоперационных осложнений и не нашла широкого применения в клинической практике. Основные причины заключались в структуре материала и дизайне опорного элемента кератопротеза.

Таким образом, необходимы дальнейшие поиски как наиболее рациональной модели кератопротеза, так и новых совершенных методов его имплантации с целью уменьшения количества послеоперационных осложнений, что, несомненно, может повлиять на длительность сохранения имплантата в роговице.

Связь с планом научным исследований

Диссертация Энкиной А. В. на тему «Разработка и экспериментальное обоснование новой модели кератопротеза» выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (УДК 617.7 № гос. регистрации АААА-А17-117040410111-1). Работа соответствует специальностям 14.01.07 – глазные болезни и 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Выполненные автором исследования привели к ряду конкретных заключений:

1. Впервые на основании методов математического моделирования с учетом биомеханических свойств полимера, а также анатомо-топографических особенностей роговицы, разработана новая модель опорной пластины кератопротеза, которая создает реальные предпосылки повышения эффективности кератопротезирования и снижения вероятности послеоперационных осложнений.

2. Впервые изучена биосовместимость имплантированной полимерной опорной пластины кератопротеза выполненной из гидрофобного акрила в условиях двумерного культивирования выделенных клеток стромы и исследований на модели органотипической культуры кадаверных роговиц человека, определены сохранение пролиферативной способности клеток и высокая степень их адгезии к полимерному материалу.

3. Впервые изучены отдаленные морфологические изменения, происходящие в тканях роговицы кролика, после имплантации кератопротеза предложенной модели. Выявлено, что волокна новообразованной соединительнотканной капсулы прорастают в ячеистую структуру опорного элемента из гидрофобного акрила, тем самым надежно фиксируя его и исключая смещение по отношению к поверхности роговицы и оптической оси глаза.

Значимость полученных результатов для науки и практики

1. На основании математического моделирования рассчитаны оптимальные геометрические параметры опорной пластины новой модели кератопротеза выполненной из гибкого гидрофобного акрилового полимера отечественного производства перспективного для последующего внедрения в производство.

2. Разработана методология изучения и оценены результаты особенностей приживления кератопротеза при имплантации в интрастромальный карман роговицы в эксперименте *in vivo* на глазах лабораторных животных (кроликов) и *in vitro* на моделях клеточного культивирования выделенных клеток стромы роговицы, а также органотипического культивирования изолированных кадаверных роговиц человека с имплантированными полимерными изделиями. Указанный подход представляет собой базис для дальнейшего сравнительного анализа существующих и вновь предложенных полимерных биоимплантатов, внедренных в ткань роговицы.

3. Сочетание всех требуемых характеристик, необходимых для современного кератопротеза, относительная простота технологической обработки и лёгкость стерилизации, позволяют рассматривать новый полимерный опорный элемент из гидрофобного акрила как перспективный для дальнейшего клинического применения.

Достоверность выводов и положений, личный вклад автора

Работа выполнена на базе отдела трансплантационной и оптико-реконструктивной хирургии переднего отрезка глаза ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России.

Математическое моделирование выполнено на базе вычислительного центра ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Экспериментальные образцы и изделия из полимерных материалов на основе гидрофобного акрила были изготовлены и предоставлены ООО «Репер НН» г. Нижний Новгород.

Экспериментальные исследования *in vitro* и *ex vivo* выполнены на базе Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГАУ

«НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Экспериментальные исследования *in vivo* выполнены на базе Калужского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Гистологические исследования выполнены на базе лаборатории Патологической анатомии и гистологии глаза Головной организации учреждения.

Диссертант принимал непосредственное участие в постановке задач исследования и разработке концепции экспериментального исследования, осуществлял сбор материала для исследования, участвовал и самостоятельно проводил экспериментальные исследования *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*. Провел анализ и статистическую обработку полученных результатов. Подготовил печатные работы по результатам исследования к публикации в журналах и сборниках, представлял полученные результаты работы на всероссийских научных конференциях.

Обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным объемом экспериментального материала, включающим результаты исследования биосовместимости на моделях двумерного клеточного (*in vitro*) и органотипического культивирования (*ex vivo*), эксперимента *in vivo* на моделях животных (кролики). Работа выполнена с использованием методов математического моделирования и статистики, что подтверждает достоверность исследования, обоснованность и аргументированность выносимых на защиту выводов и практических рекомендаций.

Рекомендации по использованию диссертационной работы в практике

1. В качестве материала для изготовления опорного элемента кератопротеза целесообразно использовать гидрофобный акрил толщиной 100 мкм, общим диаметром 8 мм, размером пор 200x200 мкм и общей пористостью 67%.

2. Для серийного производства следует учитывать форму опорного элемента, изогнутую по радиусу кривизны роговицы, в сочетании с пластичностью материала (расчет минимально достаточной жесткости ОПК позволил получить значение $J_{\min} = 0,036 \text{ Н/мм}^2$) что в готовой модели способствует простоте техники имплантации предложенного опорного элемента.

Апробация работы и публикации

Результаты исследований внедрены в работу отдела трансплантационной и оптико-реконструктивной хирургии переднего отрезка глазного яблока головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, лаборатории трансплантологии и клеточных технологий Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем, а также в Научно-педагогическом центре ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и кафедры Глазных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

По материалам исследования опубликовано 3 печатные работы, из них – 2 в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований. Получено 2 положительных решения о выдаче патентов РФ на изобретения.

Результаты исследований доложены и обсуждены на научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2018) (1-е место за доклад), международных научно-практических конференция «Современные технологии катарактальной, роговичной и рефракционной хирургии» (Москва, 2018 и 2019 гг.), на еженедельной научно-клинической конференции ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (2019).

Заключение

Диссертационная работа Энкиной Анны Владимировны «Разработка и экспериментальное обоснование новой модели кератопротеза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенным научно-квалификационным трудом, выполненным на высоком научном и методологическом уровне. В работе содержится решение актуальной задачи, а именно экспериментально-морфологическое обоснование разработанной модифицированной конструкции кератопротеза из современного полимерного

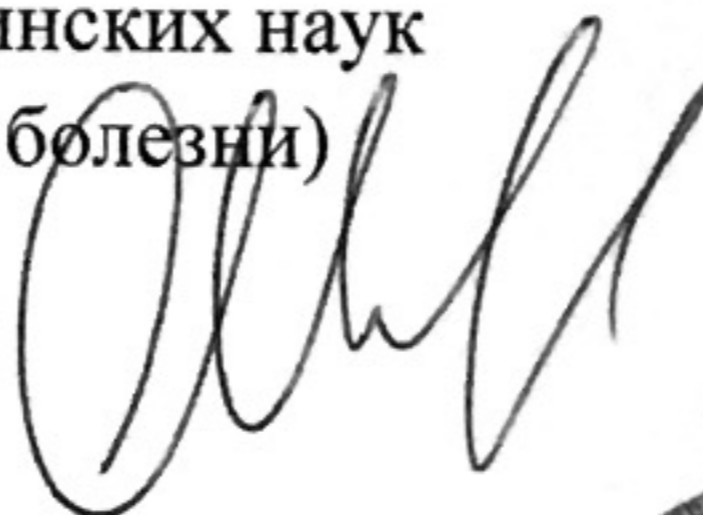
материала с учетом выбора оптимального дизайна опорной пластины на основании математического моделирования.

Диссертационная работа Энкиной А. В. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.07 – глазные болезни (медицинские науки) и 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы (медицинские науки), а ее автор заслуживает присвоения ученой степени.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации обсужден и утвержден на заседании экспертной комиссии Ученого совета.

Протокол № 9 от « 8 » сентября 2020 г.

Ведущий научный сотрудник отдела травматологии
и реконструктивной хирургии ФГБУ «НМИЦ ГБ им.Гельмгольца»
Минздрава России, доктор медицинских наук
(специальность 14.01.07 –глазные болезни)



П.В.Макаров

Заверяю
Учёный секретарь ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца»
Минздрава России, кандидат медицинских наук



С.Н.Орлова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Юридический и почтовый адрес:

105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19

Тел.: +7 (495) 625-87-73

Сайт: <https://helmholtzeyeinstitute.ru/>

E-mail: kanc@igb.ru