

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Мининой Марины Геннадьевны
на диссертационную работу Керимова Тимура Захировича
«Разработка и обоснование технологии вирусной деконтаминации донорских
роговиц на этапе консервации», представленную на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальностям
3.1.5. – офтальмология и
3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Керимова Т.З. посвящена решению актуальной проблемы – разработке принципиально новых методов профилактики передачи вирусных инфекций на этапе консервации в глазном тканевом банке.

В настоящее время кератопластика с использованием кадаверного материала остается единственной возможностью вернуть зрение, утраченное по причине поражения роговицы. При этом наиболее часто встречающимся инфекционным агентом, поражающим роговицу, является вирус простого герпеса I типа. Также известна способность данного вируса передаваться через трансплантат роговицы и вызывать отторжение трансплантата.

В последние годы непрерывно растет число выполненных кератопластических операций, что, несомненно, вызывает рост числа послеоперационных инфекционных осложнений, этиологическим фактором которых зачастую выступает вирус простого герпеса I типа.

На сегодня в литературе не описаны подходы к профилактике передачи вируса простого герпеса I типа через донорский трансплантат на этапе консервации, отсутствуют сообщения о способах диагностики данного вируса.

В связи с этим разработка новых технологий профилактики передачи вирусных инфекций через трансплантат роговиц, а также способов их

диагностики на этапе консервации представляют несомненную значимость для офтальмологии и медицины.

Актуальность и значимость проведенных исследований подтверждается достаточным количеством работ, опубликованных по теме диссертационного исследования.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа составлена логично. Методологически верно определены цель и задачи исследования. Работа выполнена с использованием достаточного количества экспериментального материала и с применением современных лабораторно-диагностических методов исследования. Проведенный анализ полученных данных с использованием методов математической статистики подтверждает достоверность, обоснованность и аргументированность выносимых на защиту положений, выводов и практических рекомендаций и имеет несомненное научное и практическое значение для фундаментальной офтальмологии и медицины.

Автореферат, опубликованные 8 научных работ, включая 4 в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации (РФ) и 2 патента РФ на изобретение, полностью отражают содержание диссертационной работы.

Материалы диссертации достаточно полно и неоднократно представлялись на ряде российских научных конференциях.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования не вызывает сомнений.

В представленной диссертационной работе впервые проведен анализ контаминированности трупных донорских роговиц вирусом простого герпеса I типа на донорском материале Глазного тканевого банка.

Впервые предложен и разработан раствор для вирусной деконтаминации трупных донорских роговиц на этапе консервации.

Впервые предложена и разработана технология вирусной деконтаминации донорских роговиц, позволяющая проводить эффективную предоперационную профилактику передачи герпесвирусной инфекции от донора к реципиенту.

Впервые определена противовирусная эффективность раствора для вирусной деконтаминации в эксперименте *in vitro* с использованием клеток Vero.

Впервые дана количественная оценка уровням секреции эндогенных интерферонов клеточными культурами кератоцитов и фибробластов роговицы, а также тканью роговицы после стимуляции индуктором интерферона.

Впервые с помощью полимеразной цепной реакции на трупных донорских роговицах и патологически измененных роговичных дисках реципиентов определена противовирусная эффективность предложенной технологии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная значимость диссертации определена внедрением результатов работы в лекционные курсы для клинических ординаторов, аспирантов и курсантов Института непрерывного профессионального образования ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, а также ординаторов и аспирантов кафедры Глазных болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Также значимость работы для науки и практики заключается в том, что разработанная в данном исследовании технология вирусной деконтаминации трупных донорских роговиц на этапе консервации обеспечит эффективную профилактику передачи герпесвирусной инфекции от донора к реципиенту в ходе кератопластических операций. Разработанный способ консервации

роговиц позволит в раннем послеоперационном периоде защитить трансплантат от воздействия факторов инфекционной природы.

Оформление диссертации и оценка ее содержания

Диссертация построена в классическом стиле, изложена на 151 странице машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты разработки технологии, а также из заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и терминов, списка литературы. Список литературы включает 204 источника, из которых 25 отечественных и 179 иностранных.

В разделе **введение** автор кратко обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи исследования, научную новизну и практическую значимость работы. Здесь же диссертант сообщает об апробации основных положений диссертации, ее структуре и объеме, публикациях, а также положениях, выносимых на защиту.

В **обзоре литературы** диссертант анализирует современные данные зарубежной и отечественной литературы. Автор сообщает, что контаминация трупных донорских роговиц вирусом простого герпеса 1 типа рассматривается учеными как одна из возможных причин патологических реакций трансплантата роговицы в послеоперационном периоде. Сообщается, что подобные эпизоды отторжения вызваны критической потерей плотности эндотелиальных клеток трансплантата по причине вирусной контаминации. Затем автор проводит детальный обзор известных патофизиологических механизмов герпесвирусной инвазии, после чего сообщает современные способы лабораторной диагностики и методов лечения поражений роговицы, вызванных вирусом простого герпеса 1 типа.

Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов проведенных исследований. Автор сообщает, что работа подразделяется на 6 последовательных этапов. На первом этапе исследования диссертант изучает распространенность вируса простого герпеса 1 типа в трупных донорских роговицах глазного тканевого банка. На втором этапе работы автор

предлагает уникальную пропись консервационного раствора с противовирусными свойствами, который в рамках технологии вирусной деконтаминации способствует элиминации вируса простого герпеса 1 из ткани консервированных донорских роговиц. На третьем этапе работы диссертант изучает консервационные качества разработанного раствора в рамках предлагаемой технологии. На четвертом этапе исследования автор проводит оценку цитотоксического действия и противовирусной эффективности предложенного консервационного раствора. На пятом этапе работы автором изучаются иммуномодулирующие качества разработанного раствора в рамках предлагаемой технологии. На шестом этапе работы автором оценивается противовирусная эффективность предлагаемой технологии в эксперименте *ex vivo*.

В **третьей главе** автор описывает результаты, полученные в ходе проведенного диссертационного исследования. В данной главе сообщается, что трупные донорские роговицы глазного тканевого банка могут содержать вирус простого герпеса 1 типа. Затем описываются результаты создания раствора для вирусной деконтаминации и его состав. В ходе оценки консервационных качеств предложенного раствора автор сообщает, что плотность эндотелиальных клеток после 6 суточной консервации по предлагаемой технологии составила $2193,27 \pm 31,62$ клетки/мм², из которых 97,23% были жизнеспособными, при этом не было обнаружено достоверных отличий со стандартной технологией при изучении плотности, площади, коэффициенте гексагональности, функциональной активности и фенотипической характеристики клеток заднего эпителия роговицы. Показано, что раствор для вирусной деконтаминации обладает противовирусной активностью в отношении вируса простого герпеса 1 типа и не оказывает цитотоксического действия на клетки Vero в процессе культивирования. При изучении иммуномодулирующих качеств сообщается, что разработанный консервационный раствор стимулирует активацию звеньев врожденного иммунитета: количество синтезированного интерферона- α составило $14,16 \pm 4,15$ пг/мл, интерферона- β – $23,85 \pm 6,32$ пг/мл. В заключительном разделе диссертации показана высокая

противовирусная активность предложенной технологии в отношении вируса простого герпеса 1 типа.

В **заключении** обсуждаются наиболее значимые фрагменты исследования. Автор анализирует полученные результаты, а также проводит их сопоставление с данными литературы.

Выводы диссертации полностью обоснованы и логически вытекают из содержания диссертации.

Практические рекомендации сформулированы четко, согласуются с выводами и материалами диссертационного исследования. Представленные практические рекомендации могут быть использованы в клинической практике при дальнейшей разработке технологии вирусной деконтаминации донорских роговиц на этапе консервации в глазном тканевом банке.

Вопросы и замечания

Все замечания были учтены автором в процессе рецензирования диссертационной работы. Принципиальных замечаний и вопросов по содержанию и изложению работы не имею.

Заключение

Диссертационная работа Керимова Тимура Захировича на тему «Разработка и обоснование технологии вирусной деконтаминации донорских роговиц на этапе консервации» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, содержащей качественно новое решение актуальной задачи офтальмологии, а именно создание принципиально новых консервационных растворов с противовирусными свойствами.

По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа Керимова Тимура Захировича полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5. – офтальмология и

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени.

Заведующая Московским
координационным центром
органного донорства (МКЦОД)
ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ
доктор медицинских наук

Минина М.Г.

«08» октября 2021 г.

Подпись д.м.н. Мининой М.Г. заверяю
Ученый секретарь ГБУЗ ГКБ
им. С.П. Боткина ДЗМ
доктор медицинских наук, профессор

Долидзе Д.Д.

Главный врач ГБУЗ ГКБ им.С.П.Боткина ДЗМ,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор



Шабунин А.В.

Юридический и почтовый адрес: 125284, г. Москва, ул. 2-й Боткинский проезд, д. 5; Телефон: +7 (499) 490-03-03
Сайт в интернете: www.botkinmoscow.ru
E-mail: mссbotkin@gmail.com