

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Германовой Виктории Николаевны «Экспериментальное обоснование применения селективных иммунодепрессантов для коррекции избыточного рубцевания в хирургии глаукомы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5 – офтальмология и 3.3.2 – патологическая анатомия

Актуальность

Проблема коррекции избыточного рубцевания является актуальной для многих специальностей, в том числе и для офтальмологии.

При хирургическом лечении глаукомы успех операции напрямую зависит от выраженности репаративного процесса в зоне операции. На сегодняшний день предложено достаточно много способов снижения интенсивности воспаления и последующей репарации в операционной ране как с помощью имплантации различных дренажей и устройств, так и с помощью применения медикаментозных препаратов. Тем не менее, до сих пор не найден оптимальный способ решения данной проблемы, сочетающий в себе высокую эффективность и, в то же время, минимальную вероятность развития осложнений.

Диссертационная работа Германовой В.Н. посвящена исследованию решения данной проблемы с помощью пролонгированного применения селективных иммунодепрессантов в зоне вмешательства. При этом автор опирается на комбинированную стратегию борьбы с избыточным рубцеванием, заключающуюся в совместном применении антиглаукоматозного дренажа и препаратов, снижающих интенсивность воспаления и пролиферации в операционной ране. Исследуемые автором иммунодепрессанты, а именно, циклоспорин А и эверолимус, избирательно воздействуют на отдельные звенья сложного каскада воспаления, как

непосредственно, так и косвенно снижая интенсивность активации и пролиферации лимфоцитов, макрофагов и фибробластов и, соответственно, синтез ими провоспалительных цитокинов и компонентов соединительной ткани, благодаря чему их применение в качестве антипролиферативных агентов патогенетически оправдано. Кроме того, высокая селективность действия данных препаратов позволяет предположить минимальную вероятность развития каких-либо осложнений в зоне операции при их местном применении.

Все вышеизложенное определяет актуальность представленного диссертационного исследования.

Оценка содержания, достоверности и научной новизны работы

Диссертационное исследование Германовой В.Н. представляет собой серию экспериментов, направленных на разработку и доклиническую апробацию способа пролонгированной доставки иммунодепрессантов к зоне операции, а также на изучение антипролиферативной активности и безопасности их местного применения.

В ходе эксперимента *in vitro* автором последовательно был разработан способ, позволяющий обеспечить пролонгированную доставку липофильных иммунодепрессантов к зоне вмешательства. При этом в качестве платформы для насыщения был выбран дренаж на основе полимолочной кислоты. Использование данного материала целесообразно при хирургическом лечении глаукомы благодаря высокой биосовместимости, ареактивности и способности к постепенной биорезорбции. При этом гидрофобность полилактида позволяет насыщать его липофильными веществами, имеющими крайне низкую растворимость в воде, к которым и относятся циклоспорин А и эверолимус.

Автором впервые разработана методика, позволяющая *ex tempore* насыщать дренажи на основе полилактида циклоспорином А и эверолимусом.

Также впервые разработаны математические модели, с высокой степенью точности прогнозирующие количество сорбируемых дренажами иммунодепрессантов в зависимости от изменения условий насыщения. Также автором доказана способность дренажей обеспечивать пролонгированное высвобождение циклоспорина А и эверолимуса пористыми моделями дренажей в течение 7 и 10-13 дней соответственно. Данный срок непосредственного присутствия препаратов в зоне вмешательства достаточен для достижения антипролиферативного эффекта, т.к. именно в данный период времени происходит максимальная активация и пролиферация клеток-мишеней исследуемых иммунодепрессантов.

Для исследования антипролиферативной активности и цитотоксичности селективных иммунодепрессантов при их местном пролонгированном применении автором проведен эксперимент на культуре фибробластов теноновой капсулы человека – клеток, в наибольшей степени «ответственных» за образование соединительной ткани в зоне операционной раны в хирургии глаукомы. Автором впервые доказано наличие прямой антипролиферативной активности циклоспорина А в отношении данного вида клеток в пределах концентраций, обеспечиваемых дренажами, насыщенными по разработанному автором способу (0,05-2,0 мкг/мл). Также доказана способность эверолимуса к выраженному снижению скорости пролиферации фибробластов в пределах концентраций 0,5-20,0 мкг/мл. Кроме того, с помощью анализа препаратов, окрашенных витальными красителями, автором доказано отсутствие цитотоксичности исследуемых иммунодепрессантов.

Исследование эффективности предложенного способа коррекции избыточного рубцевания, заключающегося в имплантации в ходе проникающей хирургии глаукомы дренажей на основе полимолочной кислоты, насыщенных циклоспорином А либо эверолимусом, проведено *in vivo* на глазах кроликов. Эффективность и безопасность данного способа оценены с помощью современных методов офтальмологического обследования, а также с помощью морфологического исследования зоны

операции. Автором впервые подтверждено снижение интенсивности репарации в зоне вмешательства и более длительное функционирование фильтрационных подушек на глазах кроликов, прооперированных с применением циклоспорина А либо эверолимуса в сравнении с контрольной группой, прооперированной с имплантацией дренажей, не насыщенных лекарственными веществами.

Новизна предложенного в диссертационной работе способа профилактики послеоперационного рубцевания в хирургии глаукомы подтверждена патентом РФ на изобретение.

Достоверность исследования подтверждена достаточным объемом экспериментального материала на каждом из этапов работы, тщательным сбором данных с помощью современных методов исследования и выполненной в полном объеме статистической обработкой полученных результатов.

Выводы и положения, сформулированные по итогам работы полностью соответствуют полученным результатам.

Заключение

Диссертация Германовой В.Н. «Экспериментальное обоснование применения селективных иммунодепрессантов для коррекции избыточного рубцевания в хирургии глаукомы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5 – офтальмология и 3.3.2 – патологическая анатомия, является законченным научно-квалификационным исследованием, содержащим решение одной из актуальных задач офтальмологии и патологической анатомии, заключающейся в коррекции избыточного рубцевания после операционной травмы, что полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым ВАК РФ к

