

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Германовой В.Н. «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

Современный алгоритм лечения пациентов с глаукомой отодвигает хирургические методы лечения этого заболевания с «первого» места, последовательно заставляя использовать постоянно увеличивающиеся возможности терапевтических подходов. Ранее, многократно было отмечено, что такая тактика приводит к неудовлетворительным последствиям ожидаемых исходов.

В настоящее время одной из наиболее сложных и актуальных проблем в хирургии глаукомы является проблема послеоперационного рубцевания. Согласно современного представления о механизмах послеоперационного рубцевания – оно является одним из ключевых факторов, определяющих успех фильтрующей хирургии в отдаленном периоде. Как известно, это физиологический ответ организма, направленный на восстановление тканевой структуры и функций посредством ряда взаимосвязанных клеточных процессов. Нанесенная хирургическая травма способствует проникновению белков плазмы крови в зону фильтрации внутриглазной жидкости, запуску каскада реакций свертывания и активации комплемента. Далее следует классический процесс заживления: воспаление, пролиферация и ремодуляция рубца. Считается, что ключевую роль в рубцевании различных тканей играют три фактора роста: трансформирующий фактор роста β , фактор роста соединительной ткани, сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Реакция тканей в области вмешательства направлена на скорейшую регенерацию и заживление операционной раны, в то время как именно неполное заживление создаваемых хирургическими методами путей оттока внутриглазной жидкости из передней камеры является основой успеха операции. Для решения данной проблемы предложено большое количество медикаментозных средств. Самые эффективные из них, такие как митомицин С и 5-фторурацил, используют «off-label» ввиду известной высокой вероятности развития осложнений, связанных с их применением. В связи с вышеизложенным, актуальным является научный поиск и исследование новых способов коррекции послеоперационного рубцевания в хирургии глаукомы, чему и посвящена представленная работа.

Исследуемые автором иммунодепрессанты циклоспорин А и зверолимус отличаются от применяемых в настоящее время «off-label» препаратов высокой избирательностью действия, что позволяет предположить уменьшение количества осложнений в сравнении с антиметаболитами и цитостатиками. Их эффективность в профилактике формирования соединительной ткани в области гипотензивных вмешательств по поводу глаукомы ставилась под сомнение некоторыми авторами. Однако в большинстве работ исследованы либо однократные аппликации иммунодепрессантов в области вмешательства, либо их применение в виде капель. Недостаточно было исследовано пролонгированное применение данных препаратов непосредственно в зоне операции, в то время как механизм их действия в совокупности с патофизиологией заживления операционной раны позволяют предположить, что только длительное их воздействие на область операционной раны может привести к повышению эффективности хирургии глаукомы.

С данным тезисом согласуется **цель** диссертационной работы Германовой В.Н., которая заключается в разработке и экспериментальном обосновании способа пролонгированного применения селективных

иммунодепрессантов для коррекции избыточного рубцевания в хирургии глаукомы.

Научная новизна

Представленная диссертация является экспериментальным исследованием, направленным на последовательную разработку и изучение эффективности и безопасности пролонгированного применения селективных иммунодепрессантов, а именно, циклоспорина А и эверолимуса, в дренажной хирургии глаукомы и, безусловно, обладает научной новизной.

Впервые разработан способ насыщения антиглаукоматозных дренажей такими препаратами, как циклоспорин А и эверолимус. При этом предложенный автором способ подкреплён разработкой отдельных математических моделей, с высокой степенью точности прогнозирующих способность дренажей на основе полилактида к насыщению циклоспорином А и эверолимусом в зависимости от длительности экспозиции и концентрации исходных растворов.

Впервые в эксперименте на культуре клеток исследован антипролиферативный эффект циклоспорина А и эверолимуса в отношении фибробластов теновой капсулы человека при их пролонгированном применении. Также впервые доказано отсутствие цитотоксичности данных препаратов при воздействии циклоспорина А в пределах концентраций 0,5-2,0 мкг/мл и эверолимуса в диапазоне 0,05-20 мкг/мл.

Впервые в эксперименте *in vivo* выполнены гипотензивные вмешательства проникающего типа с имплантацией антиглаукоматозных дренажей, насыщенных циклоспорином А и эверолимусом, а также оценена их эффективность.

Доказательная база исследования последовательно опубликована в 21 научной работе, из которых 3 – в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus, 7 – в журналах, рецензируемых ВАК РФ. Новизна предложенного способа коррекции избыточного рубцевания в

хирургии глаукомы подтверждена получением патента РФ на изобретение (№ 2724854 от 25.06.2020).

Практическая значимость

Положения представленной диссертационной работы имеют не только научно-экспериментальную, но и выраженную практическую значимость. Разработанные в ходе эксперимента *in vitro* математические модели позволяют получать дренажи на основе полилактида, насыщенные заведомо известным количеством иммунодепрессантов, которое в дальнейшем может быть персонифицировано для каждого пациента. Результаты определения антипролиферативной активности циклоспорина А и эверолимуса в отношении фибробластов теноновой капсулы человека открывают новые возможности для создания систем доставки лекарств и разработки способов коррекции состояний, сопровождающихся фиброзом теноновой капсулы. При условии успешного проведения клинического исследования предложенный автором способ коррекции избыточного рубцевания может в дальнейшем применяться в офтальмологических стационарах с целью улучшения исходов хирургии глаукомы.

Степень достоверности и обоснованность результатов

Достоверность и обоснованность сформированных в диссертации положений не вызывает сомнений благодаря логически выстроенному плану исследования, достаточному объему экспериментального материала, использованию современных методов исследования, отвечающих цели и задачам диссертации, а также полноценной статистической обработке полученных результатов. Апробация отдельных результатов работы выполнялась начиная с 2015 года, а полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты с успехом применяются в преподавании курса офтальмологии для студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре офтальмологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Заключение

Диссертационная работа 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 и фундаментальное исследование одной из актуальных задач современной офтальмологии, заключающейся в коррекции избыточного рубцевания в хирургии глаукомы, 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 диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени.

начальник офтальмологического
отделения ФКУ «Центральный военный
клинический госпиталь имени П.В.
Мандрыка» Министерства обороны
Российской Федерации, профессор
кафедры офтальмологии им. академика
А.П. Нестерова лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, д.м.н.

 А.В. Куроедов

«21» марта 2022 г.

Подпись д.м.н., профессора Куроедова А.В. заверяю:



Юридический и почтовый адрес:
107014 г. Москва, ул. Большая Оленья, д. 8А
Телефон: +7 (499) 785-49-77, 785-49-50
Сайт в интернете: www.2cvkg.ru
E-mail: cvkg_man@mil.ru