

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Анисимовой Светланы Юрьевны  
на диссертационную работу Германовой Виктории Николаевны  
«Экспериментальное обоснование применения селективных  
иммунодепрессантов для коррекции избыточного рубцевания в хирургии  
глаукомы», представленную на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальностям  
3.1.5 – офтальмология и 3.3.2 – патологическая анатомия

### **Актуальность избранной темы**

Глаукома представляет собой важнейшую медико-социальную проблему, являясь одной из главных причин необратимой слепоты и слабовидения как в Российской Федерации, так и в мире. В настоящее время снижение и контроль внутриглазного давления (ВГД) является ведущей стратегией в лечении данного заболевания. Для достижения достаточного гипотензивного результата в большинстве случаев необходимо проводить хирургическое лечение глаукомы. Тем не менее, послеоперационное рубцевание тканей конъюнктивы, теноновой капсулы и склеры является фактором, ограничивающим успешность большинства операций по поводу глаукомы. В течение последних десятилетий было предложено множество способов борьбы с быстрым рубцеванием вновь созданных путей оттока, включая имплантацию дренажей, различающихся как по конструкции и механизму действия, так и по составу, интра- и послеоперационное применение медикаментозных препаратов, а также комбинированное их использование. Несмотря на это проблема профилактики послеоперационного рубцевания в хирургии глаукомы остается актуальной, т.к. наиболее эффективные способы ее решения сопровождаются развитием большого количества осложнений.

Диссертационная работа Германовой В.Н. направлена на экспериментальную разработку способа пролонгированного применения

циклоспорина А и эверолимуса для коррекции избыточного рубцевания в дренажной хирургии глаукомы. Благодаря избирательности действия данные иммунодепрессанты могут быть рассмотрены как альтернатива существующим антипролиферативным агентам при условии разработки патофизиологически обоснованного способа их применения.

Все вышеизложенное, а также достаточное количество работ, опубликованных по теме диссертационного исследования, определяет актуальность диссертации Германовой В.Н.

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

Диссертационная работа представляет собой серию логически связанных между собой экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*. Цель исследования отвечает выбранной теме и сформулирована четко. Задачи соответствуют поставленной цели. Обоснованность и достоверность работы подтверждены достаточным количеством объектов исследования на каждом этапе, использованием современных материалов и методов, грамотным и полноценным выполнением статистического анализа. Сформулированные в диссертации положения, выводы и рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам, полностью отражают полученные результаты и имеют несомненное научно-практическое значение.

Автореферат, 21 опубликованная научная работа, включая 3 – в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus, 7 – в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации (РФ), а также 1 патент РФ на изобретение полностью отражают содержание диссертационной работы.

Материалы диссертации неоднократно были представлены на всероссийских и международных конференциях.

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

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений и заключается в применении во время хирургического вмешательства антиглаукоматозного биорезорбируемого дренажа на основе полимолочной кислоты, насыщенного циклоспорином А либо эверолимусом.

Впервые предложен способ предоперационной подготовки биорезорбируемых антиглаукоматозных дренажей на основе полимолочной кислоты путем их насыщения циклоспорином А либо эверолимусом. Также впервые созданы математические модели, прогнозирующие их способность к сорбции исследуемых иммунодепрессантов в зависимости от условий насыщения.

Впервые доказана антипролиферативная активность исследуемых иммунодепрессантов при отсутствии выраженного цитотоксического эффекта в отношении фибробластов теноновой капсулы человека в эксперименте на культуре клеток.

## **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что предложенный способ предоперационной подготовки биорезорбируемых дренажей на основе полимолочной кислоты путем их насыщения циклоспорином А либо эверолимусом позволяет получать дренажи с антипролиферативными свойствами для повышения эффективности хирургического лечения глаукомы. В эксперименте *in vivo* доказано, что имплантация подготовленных данным образом дренажей в ходе антиглаукоматозной операции способствует снижению интенсивности послеоперационного рубцевания и повышению эффективности гипотензивной хирургии без увеличения вероятности развития осложнений.

После проведения дополнительных доклинических и соответствующих клинических исследований предложенный способ профилактики послеоперационного рубцевания в хирургии глаукомы может быть использован для повышения эффективности гипотензивных операций у пациентов, страдающих глаукомой.

Диссертационная работа также обладает научной значимостью, которая заключается в том, что полученные в ходе эксперимента *in vitro* данные о концентрациях циклоспорина А и эверолимуса, оказывающих антипролиферативный эффект в зоне антиглаукоматозного вмешательства в области теноновой капсулы человека, являются теоретической основой для создания систем доставки лекарств с вышеуказанными препаратами для терапии состояний, сопровождающихся фиброзом теноновой капсулы.

Научно-практическая значимость работы подтверждена внедрением результатов исследования в учебную работу при преподавании курса офтальмологии для студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре офтальмологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ, а также в практическую работу лаборатории культур клеток человека биотехнологического центра «БиоТех» и лаборатории экспериментальной морфологии Института экспериментальной медицины и биотехнологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ.

### **Оформление диссертации и оценка ее содержания**

Диссертационная работа выполнена и оформлена в классическом стиле. Текст изложен на 162 страницах и состоит из введения, 5 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы и 3 главы результатов собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 92 рисунками, 29 таблицами и содержит 3 приложения. Список литературы представлен 223 источниками, из которых отечественных – 96, зарубежных – 127.

Во **введении** обоснована актуальность проблемы, решению которой посвящена диссертационная работа. Четко сформулированы цель и задачи исследования, указана научная новизна и практическая значимость. Кроме того, введение содержит сведения о степени достоверности, соответствии диссертации паспортам специальностей, структуре и объеме работы, публикациях и апробации основных положений диссертации, а также о внедрении результатов исследования и личном вкладе автора. Представлены положения, выносимые на защиту.

**Обзор литературы** четко структурирован и написан в аналитическом стиле. Используемые в ходе написания обзора источники соответствуют современным требованиям. Автором проведен тщательный анализ актуальных данных о патофизиологии заживления ран, выделены причины и особенности послеоперационного заживления тканей конъюнктивы, склеры и теноновой капсулы у пациентов, страдающих глаукомой. Лаконично, но в полном объеме отражены существующие на данный момент способы коррекции послеоперационного рубцевания в хирургии глаукомы. Обоснованы перспективы применения циклоспорина А и эверолимуса для профилактики послеоперационного рубцевания с приведением молекулярных и патофизиологических основ антипролиферативного и противовоспалительного действия данных препаратов. Освещены основные работы, исследовавшие влияние указанных иммунодепрессантов на заживление ран как в офтальмологии, так и в других, смежных областях медицины. Обзор литературы иллюстрирован авторскими схемами и рисунками. По итогам обзора литературы сформулирован вывод, обосновывающий цель, задачи и дизайн исследования.

**Вторая глава** диссертации посвящена описанию материала и методов экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*. В начале главы представлена таблица, лаконично и четко отражающая дизайн всего исследования. Далее поэтапно описаны все применяемые экспериментальные и офтальмологические методы с подробной характеристикой оборудования и используемых материалов. Представлено и обосновано разделение объектов исследования на группы, описана техника вмешательства в эксперименте *in*



*vivo*. Детально описаны методы статистической обработки полученных данных.

В **третьей главе** представлены результаты разработки способа предоперационной подготовки антиглаукоматозных дренажей для повышения эффективности хирургического лечения глаукомы. Подробно описаны результаты различных вариантов насыщения антиглаукоматозных дренажей с пористой либо микроволокнистой структурой циклоспорином А либо эверолимусом, по итогам которых разработаны математические модели, прогнозирующие количество сорбируемых образцами иммунодепрессантов в зависимости от условий насыщения. Представлены данные о скорости десорбции иммунодепрессантов из материала дренажей по результатам эксперимента *in vitro*, выполненного в условиях, приближенных к реальным. Обоснован выбор оптимального способа насыщения дренажей.

В **четвертой главе** автором представлены экспериментальные данные определения антипролиферативной активности и цитотоксичности исследуемых иммунодепрессантов. Эксперимент выполнен на культурах фибробластов теноновой капсулы человека, полученных из донорского материала. Антипролиферативная активность циклоспорино А и эверолимуса определена с помощью таких показателей, как плотность монослоя, индекс пролиферации, время удвоения и количество удвоения культур в различных группах, культивируемых в присутствии иммунодепрессантов в концентрациях, обеспечиваемых при десорбции препаратов из дренажей согласно предыдущему этапу исследования. Результаты представлены в сравнении с группой контроля, культивируемой без добавления иммунодепрессантов. По итогам данного этапа исследования выявлен прямой антипролиферативный эффект циклоспорино А и эверолимуса на фибробласты теноновой капсулы человека. Цитотоксичность препаратов исследована путем определения доли поврежденных клеток в культурах, окрашенных витальными красителями. Согласно полученным результатам ни один из иммунодепрессантов не оказывал цитотоксического эффекта на фибробласты теноновой капсулы человека в условиях эксперимента *in vitro*.

В пятой главе отражены результаты исследования *in vivo*. В первой части данной главы изучено влияние конъюнктивальных инстилляций комбинированного консервант-содержащего гипотензивного препарата на состояние тканей глазной поверхности лабораторных животных. Результаты данного этапа эксперимента доказывают формирование изменений тканей переднего отрезка глаза в виде хронического воспаления в ответ на длительные инстилляционные консервант-содержащих гипотензивных препаратов и позволяет провести дальнейшее исследование *in vivo* в условиях, наиболее приближенных к реальной клинической практике, в которой хирургии глаукомы подвергаются пациенты, находящиеся, как правило, на длительной предшествующей медикаментозной терапии. Также в данной главе представлены результаты гипотензивных вмешательств на глазах кроликов, выполненных с имплантацией дренажей, насыщенных циклоспорином А либо эверолимусом, либо не насыщенных какими-либо препаратами в группе контроля. Эффективность проведенных операций изучена как на клиническом уровне с использованием современных методов офтальмологического обследования, так и на тканевом уровне путем морфологического исследования зоны вмешательства. На каждом из данных уровней автором отмечено повышение эффективности гипотензивной хирургии при условии пролонгированного применения циклоспорина А либо эверолимуса.

В заключении отображены наиболее важные моменты исследования. Автор приводит подробный анализ полученных результатов в сопоставлении с литературными данными.

Выводы диссертации полностью обоснованы фактическим материалом исследований и логически вытекают из содержания диссертации.

Практические рекомендации изложены четко, согласуются с материалами и выводами диссертационного исследования.

**Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Представленный автореферат полностью отражает основное содержание диссертационной работы, положения и выводы.

### **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний и вопросов по содержанию и изложению работы не имею. Вопросы, изложенные ниже, сформулированы для дискуссии во время публичной защиты. Как влияют предложенные цитостатики на адаптацию конъюнктивы? Возможно ли формирование фистулы, прлолежней? 6-12 дней предложенные цитостатики действуют, а что происходит в дальнейшем?

### **Заключение**

Диссертационная работа Германовой Виктории Николаевны на тему «Экспериментальное обоснование применения селективных иммунодепрессантов для коррекции избыточного рубцевания в хирургии глаукомы» является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором предложено решение одной из наиболее актуальных проблем в хирургии глаукомы – проблемы послеоперационного рубцевания. Автором доказана эффективность и безопасность пролонгированного применения селективных иммунодепрессантов для коррекции избыточного рубцевания в хирургии глаукомы в последовательной серии экспериментов *in vitro* и *in vivo*.

По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа Германовой Виктории Николаевны полностью соответствует требованиям п. п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. постановления Правительства РФ от 01.10.2018 N 1168), предъявляемым



ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5 – офтальмология и 3.3.2 – патологическая анатомия, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук

(по специальностям: 3.1.5 – офтальмология,

3.3.2 – патологическая анатомия),

профессор, генеральный директор

ООО Глазной центр «Восток-Прозрение»

С.Ю. Анисимова

«03» 03 2022 г.

Подпись д.м.н., профессора Анисимовой С.Ю. заверяю:

Начальник отдела кадров

ООО Глазной центр «Восток-Прозрение»



О.В. Першина

Юридический и почтовый адрес: 123007, г. Москва, ул. Полины Осипенко, дом 10, корпус 1

Телефон: +7 (495) 223-32-75

Сайт в интернете: [www.vostokpro.com](http://www.vostokpro.com)

E-mail: [vostok-prozrenie@yandex.ru](mailto:vostok-prozrenie@yandex.ru)