

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Государственного
бюджетного учреждения
«Уфимский научно-исследовательский
институт глазных болезней Академии
наук Республики Башкортостан»,
доктор медицинских наук, профессор
М. М. Бикбов
2022 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧЕРЕЖДЕНИЯ

о научно-практической значимости диссертационной работы
Германовой Виктории Николаевны «Экспериментальное обоснование
применения селективных иммунодепрессантов для коррекции избыточного
рубцевания в хирургии глаукомы»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальностям 3.1.5 – офтальмология и 3.3.2 – патологическая анатомия

Актуальность темы исследования

Глаукома – тяжелое заболевание глаз неясной этиологии, патогенетические аспекты которого до сих пор недостаточно изучены. Социально-экономическую значимость данной патологии глаз подчеркивают сложности диагностики на начальных стадиях, хроническое течение, приводящее к потере работоспособности и инвалидизации, значительные затраты государства на лечение пациентов. Медико-социальное значение глаукомы определяется ее ведущей долей формирования неизлечимой слепоты и слабовидения, которые в настоящее время составляют соответственно 11% и 2,1% случаев во всем мире. В России глаукома стабильно занимает лидирующие позиции в структуре инвалидности вследствие заболеваний органа зрения.

Существующие способы профилактики послеоперационного рубцевания конъюнктивы и теноновой капсулы в хирургии глаукомы недостаточной эффективны в связи с избыточной репарацией тканей в зоне операции. В

настоящее время в подавляющем большинстве случаев хирургическому лечению глаукомы предшествует длительная медикаментозная терапия, включающая 2 и более препаратов. При этом, как сами лекарственные вещества, так и консерванты, входящие в состав капель, вызывают воспалительные изменения тканей глазной поверхности, ухудшающие исходы гипотензивной хирургии.

Критериями успешной коррекции избыточного рубцевания считают увеличение продолжительности и выраженности гипотензивного эффекта при минимальном количестве осложнений. Дренажная хирургия глаукомы, хотя и повышает процент абсолютного гипотензивного успеха операции, сопровождается такими осложнениями, как дистрофия роговицы, отслойка сосудистой оболочки, гипотония, гифема и др. Кроме того, большинство дренажей с течением времени подвергаются рубцеванию и облитерации их просвета, что значительно снижает эффективность операции. Применение митомицина С и 5-фторурацила сопряжено с высоким риском развития инфекционных осложнений, дистрофии роговицы, выраженной гипотонии. Использование же глюкокортикостероидов и нестероидных противовоспалительных средств более безопасно, но гораздо менее эффективно.

В связи с вышеизложенным, актуальной является разработка новых способов решения проблемы коррекции избыточного рубцевания в хирургии глаукомы, чему и посвящена диссертационная работа Германовой В.Н.

Связь с планом научных исследований

Диссертация Германовой В.Н. на тему «Экспериментальное обоснование применения селективных иммунодепрессантов для коррекции избыточного рубцевания в хирургии глаукомы» выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ кафедры офтальмологии и кафедры глазных болезней ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме «Совершенствование методов диагностики и лечения больных с социально значимой

офтальмологической патологией». Номер государственной регистрации: 121121700220-7.

Работа соответствует специальностям 3.1.5 – офтальмология и 3.3.2 – патологическая анатомия.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Проведенная автором серия экспериментальных исследований привела к ряду заключений, обладающих научной новизной.

Впервые предложен и разработан способ насыщения антиглаукоматозных дренажей циклоспорином А и эверолимусом, обеспечивающий их пролонгированное высвобождение в течение 7 и 13 дней соответственно в условиях их вымывания жидкостью. Также впервые разработаны математические модели, позволяющие прогнозировать количество сорбируемых на дренажах иммунодепрессантов (циклоспорино А и эверолимуса) в зависимости от длительности экспозиции и исходной концентрации препарата в среде для насыщения.

Впервые в эксперименте *in vitro* доказан антипролиферативный эффект циклоспорино А и эверолимуса в отношении фибробластов теновой капсулы человека в пределах концентраций, обеспечиваемых при высвобождении препаратов из дренажей. Также впервые доказано отсутствие цитотоксичности в отношении фибробластов теновой капсулы человека в пределах концентраций 0,5-2,0 мкг/мл для циклоспорино А и 0,5-20 мкг/мл для эверолимуса.

Впервые предложен способ профилактики послеоперационного рубцевания при хирургическом лечении глаукомы, основанный на имплантации в ходе гипотензивного вмешательства антиглаукоматозных дренажей, насыщенных циклоспорино А либо эверолимусом по разработанной автором методике. Эффективность и безопасность разработанного способа доказаны в эксперименте *in vivo*. Механизм вышеуказанных иммунодепрессантов обуславливает их потенциал в качестве антипролиферативных агентов в хирургии глаукомы.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Результаты исследования Германовой В.Н. имеют большое научное и практическое значение.

Диссертационное исследование Германовой В.Н. представляет собой доклиническую апробацию способа пролонгированного применения иммунодепрессантов для коррекции избыточного послеоперационного рубцевания в хирургии глаукомы и имеет несомненную научную и практическую значимость. Описанный в диссертации способ насыщения антиглаукоматозных дренажей на основе полимолочной кислоты циклоспорином А и эверолимусом позволяет получить дренажи, обладающие антипролиферативными свойствами, применение которых в клинической практике с высокой степенью вероятности может повысить эффективность хирургического лечения глаукомы.

На основе полученных данных о концентрациях циклоспорино А и эверолимуса, оказывающих антипролиферативный эффект на фибробласты теноновой капсулы человека при отсутствии цитотоксичности, в дальнейшем могут быть разработаны системы доставки лекарств для терапии состояний, сопровождающихся рубцеванием теноновой капсулы.

Проведенная серия экспериментов *in vivo* и *in vitro* обосновывает эффективность и безопасность применения дренажей, насыщенных селективными иммунодепрессантами циклоспорином А и эверолимусом, в хирургическом лечении глаукомы. После проведения дополнительных доклинических испытаний, а также в случае успеха соответствующих клинических исследований предложенный способ коррекции избыточного рубцевания имеет перспективы для применения в офтальмологических стационарах. Пролонгированное применение циклоспорино А и эверолимуса в зоне фильтрующего вмешательства способствуют повышению эффективности операции, что проявляется в длительном функционировании фильтрационных подушек и более стойком гипотензивной эффекте.

Практическая и научная значимость работы подтверждены внедрением результатов работы в практическую работу лаборатории культур клеток

человека биотехнологического центра «БиоТех» и лаборатории экспериментальной морфологии Института экспериментальной медицины и биотехнологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ, а также включены в программу курса офтальмологии для студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре офтальмологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

**Достоверность выводов и положений, выносимых на защиту,
личный вклад автора**

Диссертационная работа выполнена на кафедре офтальмологии, а также на базе лаборатории культур клеток биотехнологического центра «БиоТех» и в Институте экспериментальной медицины и биотехнологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Самара).

Материал, представленный в диссертационной работе, соответствует цели и задачам собственных исследований, которые завершаются заключением. Все изложенные положения и выводы логичны, обоснованы и достоверны. Научные положения диссертации обоснованы достаточным количеством экспериментального материала на каждом из этапов. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* выполнены в соответствии с общепринятыми требованиями, с использованием современного оборудования и актуальных методов исследования, таких как высокоэффективная жидкостная хроматомасс-спектрометрия, микровзвешивание, культуральные и гистологические методы, включая морфометрию, а также основные офтальмологические методы (биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия, проба Ширмера I). Статистическая обработка полученных результатов произведена с помощью соответствующих цели и задачам работы методов математической статистики с использованием современного программного обеспечения.

Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи, разработан дизайн и методология исследования. Автор принимал участие в проведении экспериментов *in vitro*, самостоятельно проводил исследование *in vivo*. Сбор данных и их статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов, написание текста диссертации и автореферата также выполнены автором самостоятельно.

Достаточный объем экспериментального материала и достаточно длительные сроки наблюдения за экспериментальными животными (в течение 120 дней), использование современных методов исследования, согласованность полученных результатов с данными независимых источников по изучаемой тематике позволило автору представить ряд научных положений, выводов и рекомендаций.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы Германовой В.Н. результаты включены в программу преподавания курса офтальмологии для студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре офтальмологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Результаты исследования внедрены в практическую работу лаборатории культуры клеток человека биотехнологического центра «Био Тех» и лаборатории экспериментальной морфологии Института экспериментальной медицины и биотехнологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа имеет традиционное построение и состоит из введения, обора литературы, главы, посвященной описанию материала и методов исследования, 3 глав собственных результатов клинических исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа изложена на 162 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 29 таблицами и 92 рисунками, имеет 3 приложения. Список литературы включает 223 источника.

Во введении изложены цель и задачи исследования, определены актуальность, научная новизна и практическая значимость работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы в достаточной мере обосновывает необходимость проведенного исследования. Вторая глава диссертации отражает экспериментальный материал, в т.ч. для проведения исследований *in vivo* - всего 52 кролика. В эксперименте исследовали влияние консервант-содержащего антиглаукомного препарата на состояние тканей глазной поверхности лабораторных животных. Следующим этапом выполняли модель гипотензивного вмешательства проникающего типа с имплантацией рассасывающегося пористого дренажа на основе молочной кислоты, насыщенного циклоспорином А или эверолимусом, причем в сравнении с контролем, где дренажи не насыщали лекарственным препаратом.

Результаты собственных клинических исследований представлены в трех главах диссертации, где автор подробно представляет результаты определения антипролиферативной активности и цитотоксичности селективных иммунодепрессантов, морфофункциональное обоснование применения их в гипотензивной хирургии *in vivo* и результаты разработки способа предоперационной подготовки антиглаукомных дренажей. В частности, для обеспечения пролонгированной доставки циклоспорина А или эверолимуса к зоне хирургического вмешательства по поводу глаукомы целесообразно использовать антиглаукоматозные дренажи на основе полимолочной кислоты с пористой структурой. При этом насыщение дренажей циклоспорином А рационально проводить непосредственно в операционной перед имплантацией дренажей путем их выдерживания в разведении концентрата циклоспорина А для приготовления раствора для внутривенных инфузий с содержанием действующего вещества 50 мг/мл со сбалансированным солевым раствором в соотношении 1:15 в течение 30 минут. Насыщение дренажей эверолимусом рекомендовано производить в

2% суспензии препарата при помощи ультразвукового воздействия частотой 22 кГц мощностью 630 Вт в течение 6 минут.

В заключении автор на основании результатов сравнительного анализа полученных данных приходит к выводу о том, что для эффективной профилактики избыточного послеоперационного рубцевания и обеспечения пролонгированной доставки циклоспорина А либо эверолимуса к зоне хирургического вмешательства по поводу глаукомы целесообразно использовать антиглаукоматозные дренажи на основе полимолочной кислоты с пористой структурой. При этом следует особое внимание уделять герметизации конъюнктивальной раны для сведения к минимуму вероятности расхождения ее краев.

Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования сформулированы на основании анализа результатов собственных исследований. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Основные положения диссертации и фактический материал с исключительной полнотой отражены в 21 публикациях, из них 3 – в журналах, индексируемых в международной базе Scopus, и 7 – журналах, рекомендованных ВАК РФ. Автором получен 1 патент РФ на изобретение. Материалы диссертации неоднократно доложены и обсуждены на научно-практических конференциях всероссийского и международного уровня.

Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Таким образом, диссертационная работа Германовой В.Н. выполнена на высоком научном и методологическом уровне, сформулированные выводы обоснованы, подтверждены достоверным материалом и логически вытекают из содержания работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Германовой Виктории Николаевны на тему «Экспериментальное обоснование применения селективных иммунодепрессантов для коррекции избыточного рубцевания в хирургии глаукомы» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – повышения эффективности хирургического лечения глаукомы путем коррекции избыточного послеоперационного рубцевания с помощью применения антиглаукоматозных дренажей, насыщенных циклоспорином А либо эверолимусом.

По своей актуальности и научно-практической значимости работа Германовой В.Н. 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, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 3.1.5 – офтальмология и 3.3.2 – патологическая анатомия.

Отзыв заслушан, обсужден и утвержден на заседании Ученого совета ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан». Протокол № 1 от «2» марта 2022 г.

Заведующий отделом научных исследований ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», доктор медицинских наук

Подпись д.м.н. Бабушкина А.Э. заверяю:

Начальник отдела кадров ГБУ «Уфимский НИИ ГБУ АН РБ»

Юридический и почтовый адрес:
450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Пушкина, 90
Телефон: +7(347) 272-37-75
Сайт в интернете: www.ufaeyeinstitute.ru

А.Э. Бабушкин

Г.Н. Кутлушина