

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.021.01
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-
ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС «МИКРОХИРУРГИИ ГЛАЗА» ИМЕНИ
АКАДЕМИКА С.Н. ФЁДОРОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 18.04.2022 г. № 3

О присуждении Германовой Виктории Николаевне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Экспериментальное обоснование применения селективных иммунодепрессантов для коррекции избыточного рубцевания в хирургии глаукомы» по специальностям 3.1.5. – Офтальмология и 3.3.2. – Патологическая анатомия принята к защите 14.02.2022 г., протокол № 5, диссертационным советом 21.1.021.01 на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс» «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д.59А), утвержденного 06.04.2001 г. № 912-в, переутвержденного приказом Минобрнауки России от 09.01.2007 г. № 2, переутвержденного приказом Минобрнауки России от 06.04.2018 г. №362/нк.

Соискатель, Германова Виктория Николаевна, 1993 года рождения, в 2016 году с отличием окончила Самарский государственный медицинский университет по специальности «Лечебное дело». С 2016 г. по 2018 г. проходила обучение в ординатуре по специальности «Офтальмология» на

базе ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. С 2018 года по настоящее время занимает должность **врача-офтальмолога** в офтальмологическом отделении №3 (микрохирургическом глаукомном) Самарской областной клинической офтальмологической больницы им. Т.И. Ерошевского. Во время выполнения диссертационной работы с 2018 г. по 2021 г. проходила обучение **в очной аспирантуре по специальности «Глазные болезни»** на кафедре офтальмологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (**Приказ о зачислении №33-н от 22.08.2018 г.; об отчислении - №54-н от 18.08.2021 г.**). Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Ученого совета Стоматологического института ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России по протоколу №3 от 27.11.2018 г.

Диссертация 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).

Научные руководители:

Карлова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по инновационно-технологическому развитию ГБУЗ СОКОБ им. Т.И. Ерошевского, доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

Волова Лариса Теодоровна – доктор медицинских наук, профессор, директор биотехнологического центра «БиоТех» ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Анисимова Светлана Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ООО Глазной центр «Восток-Прозрение»;

Волков Алексей Вадимович – доктор медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница

им. Е. О. Мухина» Департамента здравоохранения г. Москвы, доцент кафедры патологической анатомии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан» в своем положительном отзыве, подготовленном заведующим отделом научных исследований, доктором медицинских наук **Бабушкиным Александром Эдуардовичем**, указывает, что диссертационная работа Германовой Виктории Николаевны «Экспериментальное обоснование применения селективных иммунодепрессантов для коррекции избыточного рубцевания в хирургии глаукомы», выполненная при научном руководстве д.м.н., Карловой Е.В. и д.м.н., профессора Воловой Л.Т., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5. – Офтальмология и 3.3.2. – Патологическая анатомия, 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. Отзыв утвержден директором Государственного бюджетного учреждения «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», доктором медицинских наук, профессором Бикбовым Мухаррамом Мухтарамовичем. Диссертационная работа по своей актуальности и научно-практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней» (постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г.), предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а

ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.5. – Офтальмология и 3.3.2. – Патологическая анатомия.

По материалам исследования опубликована 21 печатная работа, из которых 3 статьи – в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus, 7 статей – в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки России. Получен 1 патент Российской Федерации на изобретение.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Прохоренко В.Н. Применение антиметаболитов в хирургическом лечении глаукомы. Вестник РГМУ. - 2015. - №2. - С. 352

2. Прохоренко В.Н., Радайкина М.В. Литературный обзор: профилактика рубцевания в хирургическом лечении глаукомы. Материалы научно-практической конференции с международным участием "Молодые учёные XXI века - от идеи к практике" - 2015. - С. 98-100

3. Прохоренко В.Н. Циклоспорин А в гипотензивной хирургии глаукомы: литературный обзор. Сборник научных работ XI офтальмологической конференции «Рефракция-2015. Рефракционные и аккомодационные аспекты гидродинамики и глаукомы». - 2015. - С.213-215

4. Прохоренко В.Н. Разработка методики насыщения коллагенового дренажа раствором циклоспорина А. Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты. Студенческая весна СамГМУ - 2016

X всероссийская (84-я итоговая) студенческая научная конференция с международным участием: сборник материалов. – 2016. – С. 304

5. Еричев В.П., Петров С.Ю., Суббот А.М., Волжанин А.В., Германова В.Н., Карлова Е.В. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней. Национальный журнал глаукома. - 2017. - №1(16). - С. 87-101.

6. Германова В.Н., Волжанин А.В., Золотарев А.В., Карлова Е.В., Петров С.Ю. Циклоспорин А в хирургическом лечении глаукомы: перспективы и возможности. Национальный журнал глаукома. - 2017. - №2(16). – С. 92-100.

7. Германова В.Н., Карлова Е.В., Коригодский А.Р. Методика насыщения биорезорбируемого дренажа циклоспорином А в профилактике послеоперационного рубцевания в хирургии глаукомы. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. - 2018. - №1(20). - С. 29-33.

8. Германова В.Н. Насыщение антиглаукоматозных дренажей циклоспорином А как способ пролонгирования действия препарата в борьбе с послеоперационным рубцеванием. Практическая медицина. - 2018. - №4(16). - С. 92-96

9. Германова В.Н. Разработка способа пролонгирования действия циклоспорино А в борьбе с рубцеванием в дренажной хирургии глаукомы. Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию СамГМУ. - 2018. - С. 62-63

10. Нероев В.В., Золотарёв А.В., Карлова Е.В., Киселева О.А., Шишкин М.М., Германова В.Н. Влияние приверженности к лечению на прогрессирование первичной открытоугольной глаукомы у пациентов в условиях клинической практики. Вестник офтальмологии. - 2019. - №6(132). - С. 49-57

11. Германова В.Н. Ранние результаты непроникающей хирургии глаукомы с имплантацией биорезорбируемого дренажа, насыщенного циклоспорином А. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые: научные исследования и инновации». - 2019. - С. 109-111

12. Германова В.Н., Карлова Е.В., Золотарев А.В. Медикаментозная профилактика послеоперационного рубцевания в хирургическом лечении глаукомы. Вестник офтальмологии. - 2020. - №4(136). - С. 130-137

13. Германова В.Н., Сарбаева Н.Н., Карлова Е.В., Волова Л.Т., Нефедова И.Ф., Радайкина М.В. Ранняя клеточная реакция тканей глаза на имплантацию биорезорбируемых дренажей, насыщенных

иммунодепрессантами с избирательным механизмом действия. Морфологические ведомости. - 2020. - №3(28). - С. - 15-20.

14. Германова В.Н. Экспериментальная модель для изучения медикаментозной коррекции послеоперационного рубцевания в хирургии глаукомы. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые: научные исследования и инновации». - 2020. - С. 96-98

15. Germanova V.N. Karlova E.V. Korigodskiy A.R. Enrichment of a biodegradable glaucoma drainage with cyclosporine a in prevention of postoperative scarring. Abstract book of 13th European Glaucoma Society congress. Florence, Italy. - 2018. - P. 471

16. Karlova E.V., Germanova V.N., Korigodskiy A.R., Zolotarev A.V. Comparative analysis of enrichment of two biodegradable glaucoma drainage models with cyclosporine A for wound healing modulation. Abstract book of 8-th World Glaucoma Congress, Melbourne. – 2019. - P. 642

17. Karlova E.V., Zolotarev A.V., Germanova V.N., Korigodskiy A.R. Enrichment of biodegradable glaucoma drainage models with cyclosporine A for wound healing modulation in comparison. Abstract book: Advances in Glaucoma Research and Clinical Science. Amsterdam. - 2019. - P. 19

18. Germanova V.N. Karlova E.V., Zolotarev A.V., Korigodskiy A.R. Prolongation of immunosuppressants delivery for wound healing modulation in glaucoma surgery: experimental in vitro study. Abstract book of 10th International Congress on glaucoma surgery. London. – 2020. - P. 127

19. Germanova V.N. Karlova E.V., Zolotarev A.V., Korigodskiy A.R. Enrichment of poly(lactic-co-glycolic) acid glaucoma drainage with immunosuppressants: experimental in vitro study. Abstract book of 14th European Glaucoma Society congress. – 2020. - P. 292

20. Германова В.Н. Пролонгированное применение селективных иммунодепрессантов в дренажной хирургии глаукомы:

экспериментальное исследование *in vivo* / В.Н. Германова, Е.В. Карлова, Л.Т. Волова, Н.Н. Сарбаева, И.Ф. Нефедова, М.В. Радайкина // Клиническая офтальмология. – 2021. – 2(21). – С. 78-85

21. Россинская В.В., Болтовская В.В., Германова В.Н., Карлова Е.В., Кулагина Л.Н. Влияние циклоспорина А на фибробласты теноновой капсулы человека: исследование *in vitro*. Морфологические ведомости. – 2021. – №2. – С. 58-66

Список патентов РФ на изобретение по теме диссертации:

1. Патент РФ на изобретение № 2724854 от 25.06.2020 «Способ профилактики послеоперационного рубцевания при хирургическом лечении глаукомы». Авторы: Германова В.Н., Карлова Е.В., Золотарев А.В., Радайкина М.В., Коригодский А.Р., Захаров И.Д.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. от директора Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Черных Валерия Вячеславовича;

2. от заведующей кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Поляковой Валентины Сергеевны;

3. от заведующей кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Масляковой Галины Никифоровны

4. от начальника офтальмологического отделения ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации, профессора кафедры офтальмологии им. академика А.П. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктора медицинских наук Куроедова Александра Владимировича;

5. от ведущего научного сотрудника отдела современных методов лечения в офтальмологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», кандидата медицинских наук Антонова Алексея Анатольевича.

Все отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор Анисимова Светлана Юрьевна, доктор медицинских наук, Волков Алексей Вадимович являются известными учеными в области офтальмологии и патологической анатомии, имеют публикации по теме защищаемой диссертации и дали свое согласие на оппонирование.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Государственное бюджетное учреждение «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан» известен своими научными исследованиями и исследователями в области офтальмологии и патологической анатомии, способными оценить научную и практическую ценность диссертации. Ведущая организация дала свое согласие на оппонирование.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Доказано, что разработанный способ пролонгированного применения селективных иммунодепрессантов в хирургии глаукомы, заключающийся в имплантации в ходе гипотензивного вмешательства антиглаукоматозных дренажей на основе полимолочной кислоты, насыщенных циклоспорином А либо эверолимусом, позволяет повысить эффективность хирургического лечения глаукомы за счет снижения интенсивности процессов послеоперационного рубцевания в эксперименте *in vivo*.

Доказано, что циклоспорин А и эверолимус оказывают прямой антипролиферативный эффект на фибробласты теновой капсулы человека

в концентрациях 0,05-2,00 мкг/мл и 0,5-20,0 мкг/мл соответственно при отсутствии цитотоксичности.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Проанализирована способность дренажей на основе полимолочной кислоты к насыщению циклоспорином А и эверолимусом, а также к пролонгированному высвобождению данных препаратов в эксперименте *in vitro*, на основании полученных результатов разработаны математические модели, прогнозирующие количество сорбируемых дренажами иммунодепрессантов в зависимости от условий насыщения, обоснован выбор наиболее оптимального способа предоперационной подготовки дренажей на основе полимолочной кислоты для повышения эффективности хирургического лечения глаукомы путем их насыщения циклоспорином А либо эверолимусом.

Изложены аргументы, позволяющие сделать вывод об антипролиферативной активности и отсутствии цитотоксичности исследуемых иммунодепрессантов в отношении фибробластов теновой капсулы человека на основании результатов эксперимента на культурах клеток *in vitro*.

Разработан и апробирован в эксперименте *in vivo* способ профилактики послеоперационного рубцевания при хирургическом лечении глаукомы, включающий применение биорезорбируемых дренажей на основе полимолочной кислоты, насыщенных селективными иммунодепрессантами.

С помощью морфологических методов **изучены** процессы воспаления и репарации в зоне хирургического вмешательства как внутри дренажа, так и вокруг него в группах, прооперированных с имплантацией дренажей, насыщенных циклоспорином А, либо эверолимусом, либо не насыщенных какими-либо препаратами; определены морфологические аспекты улучшения оттока внутриглазной жидкости при имплантации насыщенных иммунодепрессантами дренажей.

Проведен сравнительный анализ клинико-функциональных результатов гипотензивной хирургии, проведенной с имплантацией дренажей, насыщенных иммунодепрессантами либо не насыщенных какими-либо препаратами в эксперименте *in vivo*, на основании которого доказана эффективность и безопасность разработанного способа профилактики послеоперационного рубцевания при хирургическом лечении глаукомы.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Предложены математические модели, позволяющие прогнозировать количество сорбируемых дренажами на основе полимолочной кислоты циклоспорина А и эверолимуса в зависимости от условий насыщения. Определены условия насыщения, обеспечивающие наиболее равномерное и пролонгированное высвобождение препаратов. Предложенный способ насыщения дренажей иммунодепрессантами может быть осуществлен как *ex tempore* непосредственно в операционной, так и в лабораторных условиях при изготовлении дренажей перед их стерилизацией.

Доказано, что дренажи с пористой структурой обладают лучшей способностью к насыщению и обеспечивают более пролонгированное высвобождение иммунодепрессантов в сравнении с микроволокнистыми.

Доказано, что предложенный способ профилактики послеоперационного рубцевания при хирургическом лечении глаукомы, включающий применение биорезорбируемых дренажей на основе полимолочной кислоты, насыщенных селективными иммунодепрессантами, повышает эффективность гипотензивных операций за счет коррекции послеоперационного рубцевания. Для внедрения способа в клиническую практику необходима регистрация и проведение соответствующих клинических исследований.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу лаборатории культур клеток человека биотехнологического центра

«БиоТех» и лаборатории экспериментальной морфологии Института экспериментальной медицины и биотехнологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, а также применяются в преподавании курса офтальмологии для студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре офтальмологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Оценка достоверности результатов исследований выявила:

теория построена на известных для офтальмологии данных, согласуется с данными, полученными в ряде подобных научных исследований;

идея базируется на анализе и обобщении знаний российских и зарубежных авторов, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

использованы сравнения авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

установлено качественное совпадение результатов, полученных в ходе исследования, с результатами, представленными в ряде независимых источников по данной тематике;

использованы современные методы, применяемые в клинических и лабораторных исследованиях, современные методы сбора и обработки информации.

Личный вклад соискателя состоит в то, что:

Автором изучены литературные источники по проблеме коррекции избыточного рубцевания в офтальмологии и, в частности, в хирургии глаукомы, определены цель и задачи диссертационной работы, разработан алгоритм и методология экспериментальных исследований. Автор принимал непосредственное участие в проведении всех экспериментов *in vitro*, самостоятельно проводил исследование *in vivo*. Автором самостоятельно проведен сбор данных и их статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов. Автором подготовлены публикации и доклады по теме диссертации.

