

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Филипповой
Екатерины Олеговны

« **РАЗРАБОТКА ПОЛИМЕРНЫХ КЕРАТОИМПЛАНТАТОВ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ БУЛЛЕЗНОЙ КЕРАТОПАТИИ**», представленную на
соискание ученой степени доктора технических наук по специальности 2.2.12
- Приборы, системы и изделия медицинского назначения.

Актуальность темы.

Недостаточная эффективность традиционных методов консервативного и хирургического лечения, широкая распространённость заболевания обуславливают поиск и разработку новых способов лечения буллезной кератопатии. Одним из перспективных направлений в лечении буллезной кератопатии является использование полупроницаемых мембран, способных к нормализации движения жидкости в роговичной ткани и поддержании роговицы в слабо дегидрированном состоянии. Поскольку консервативное лечение БК является недостаточно эффективным, обеспечивая лишь кратковременный положительный результат, оптимальным способом лечения заболевания становится кератопластика, позволяющая достичь как лечебного, так и оптического эффекта. Из всех существующих мембран наиболее перспективными в создании кератоимплантата являются трековые, так как они обладают уникальными характеристиками. Использование ТМ в качестве кератоимплантатов в лечении буллезной кератопатии позволит решить актуальную проблему корнеального слабовидения. В связи с этим разработка и создание полимерных кератоимплантатов на основе трековых мембран для лечения буллезной кератопатии является актуальной задачей и представляет значительный научный и социальный интерес.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов.

Все основные положения, рекомендации и выводы достаточно обоснованы и соответствуют содержанию диссертации. Достоверность результатов обеспечивается использованием современного стандартизированного оборудования и методов исследования, большим массивом экспериментальных данных и их статистической обработкой, сопоставлением полученных результатов с литературными данными апробацией основных результатов на конференциях; публикациями в рецензируемых научно-технических журналах; результатами исследований в условиях медицинского учреждения.

Основные научные результаты и практическая ценность

В диссертации разработаны и созданы конструктивы кератоимплантатов для последующего их использования в хирургическом лечении буллезной кератопатии. Разработанная методика создания сквозных пор в пленках из

полимолочной кислоты путем ее облучения тяжелыми ионами $^{132}\text{Xe}^{+26}$ и последующего химического травления расширяет возможности в создании трековых мембран биodeградируемого типа.

Проведенные исследования по воздействию низкотемпературной плазмы и последующей стерилизации открывают новые возможности для решения научных задач в области исследования свойств материалов, в частности – свойств трековых мембран из биodeградируемого и нерастворимого материалов.

Экспериментальные исследования *in vivo* по имплантации трековых мембран из ПТЭФ в слои роговой оболочки экспериментального животного с индуцированной буллезной кератопатией доказали переход альтеративных изменений в роговице в фазу пролиферативного воспаления, уменьшение отека стромы и нормализацию строения клеток переднего эпителия, а аналогичные исследования по имплантации трековых мембран из ПМК в переднюю камеру глаза с последующим наслоением аутологичных мононуклеарных лейкоцитов крови на поврежденную поверхность роговицы экспериментального животного с индуцированной буллезной кератопатией доказали купирование альтеративной реакции, эндотелиально-мезенхимальный переход эндотелия, уменьшение отека стромы, нормализацию строения клеток переднего эпителия.

О несомненной практической ценности работы говорят внедрение разработанной хирургической методики имплантации материалов при заболеваниях роговицы в лечебный процесс офтальмологической клиники профессора Запускалова (ООО «Гранд Ретина») и применение метода аутологичных моно-нуклеарных лейкоцитов в лечении буллезной кератопатии в клинической практике офтальмологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.

Содержание работы

Работа содержит Введение, пять глав, Заключение и Приложения.

В **первой главе** представлен обзор литературных источников, посвященный проблемам лечения буллезной кератопатии. Показана широкая распространенность и этиопатогенез заболевания, современные принципы терапии буллезной кератопатии и недостаточная эффективность традиционных методов консервативного и хирургического лечения. Наиболее перспективными для создания кератоимплантатов представляются полиэтилентерефталат (ПЭТФ) и полимолочная кислота (ПМК). Анализ медицинского применения ПЭТФ и ПМК позволил сделать вывод о возможности использования данного типа полимеров для создания из них трековых мембран (ТМ) с последующим применением как кератоимплантатов в лечении буллезной кератопатии. Показана обоснованность выбора трековых мембран в качестве корнеальных имплантатов, а также необходимость модифицирования исходных физико-химических свойств материала из-за ограниченного смачивания его поверхности.

Во второй главе описаны методики получения тонких пленок ПМК, трековых мембран на их основе и на основе ПЭТФ, стерилизации в автоклаве и γ -лучами, воздействия низкотемпературной плазмы атмосферного давления на поверхность пленок и мембран, испытания на стерильность с низкотемпературной плазмой атмосферного давления, эксперименты *in vitro*, *in vivo*. Интересными выглядят описанные методики исследований и используемое при этом оборудование.

В третьей главе представлены результаты разработки кератоимплантатов из ПЭТФ, а также экспериментальных исследований воздействия среды и внешних факторов на структуру и свойства трековых мембран из ПЭТФ. Причем основными параметрами исследований являются определяющие безопасность и эффективность использования трековых мембран в качестве неорганических имплантов: шероховатость, гидрофильность, проницаемость, прозрачность, а также трибологические характеристики и механические свойства.

Следует отметить, что приведенные результаты свидетельствуют в несомненную пользу предложенных к использованию в качестве биосовместимых материалов.

Четвертая глава посвящена разработке кератоимплантата из полимолочной кислоты и также, как в предыдущей главе результатам экспериментальных исследований воздействия среды и внешних факторов на структуру и свойства трековых мембран из раствора полимолочной кислоты (ПМК). Также, основными параметрами исследований являются определяющие безопасность и эффективность использования трековых мембран в качестве неорганических имплантов: шероховатость, гидрофильность, проницаемость, прозрачность, а также трибологические характеристики и механические свойства.

Как было отмечено и в предыдущей главе, обработка поверхности материала низкотемпературной плазмой атмосферного давления способствует гидрофилизации поверхности полимера.

Также была проведена оценка бактерицидного действия низкотемпературной плазмы атмосферного давления ТМ из ПМК, что позволило сделать вывод, что плазма обладает стерилизующей способностью уже на 30с и может применяться в качестве стерилизующего агента.

В пятой главе приведены результаты медико-биологического обоснования применения прототипов кератоимплантатов из ПЭТФ и ПМК в лечении буллезной кератопатии.

В результате проведенных цитологических испытаний ТМ из ПЭТФ и ПМК на цитотоксичность до и после плазменного воздействия установлено, что разработанные мембраны не оказывают цитотоксического действия на культуру мононуклеарных клеток.

Показано, что в результате имплантации ТМ из ПЭТФ в слои роговицы при индуцированной буллезной кератопатии спустя 2 недели после имплантации наблюдалось уменьшение блефароспазма, слезотечения

и отека роговой оболочки. Спустя месяц после имплантации указанные симптомы полностью купировались, роговая оболочка была фактически полностью прозрачная, местами в роговице наблюдались новообразованные сосуды.

При имплантации ТМ из ПМК в переднюю камеру глаза при индуцированной буллезной кератопатии спустя 2 недели после имплантации по данным осмотра наблюдалось уменьшение блефароспазма, слезотечения и отека роговой оболочки, спустя месяц указанные симптомы полностью купировались, роговица прозрачная. Значительным преимуществом данной мембраны является ее прозрачность и пропускная способность ($t(\lambda) = 95\% - 98\%$) по сравнению с ТМ из ПЭТФ, коэффициент пропускания которой составляет около 40%.

Предложены рекомендации по применению кератоимплантатов из ПТЭФ и ПМК в хирургическом лечении буллезной кератопатии. Показано, что для лучшей конгруэнтности поверхностей мембраны и роговой оболочки, материал необходимо не только фиксировать узловыми швами к роговице, но и предварительно придавать ему форму, близкую к роговичной кривизне. В этом случае, процент адгезированных клеток к поверхности полимера и роговице будет выше, а процент утраченных вследствие направленного потока внутриглазной жидкости к углу передней камеры будет ниже.

Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертационной работы.

Замечания по работе

1. Выводы 1 и 2 по первой главе фактически повторяют друг друга. Целесообразнее было объединить их в один пункт.

2. На стр. 70 в параграфе 2.3. «Методика модификации поверхности». Если диэлектриком служило стекло толщиной 1 мм, то как расстояние между электродами могло быть 0,5 мм, т.е. меньше толщины диэлектрика?

3. Выводы по второй главе - это скорее краткое содержание, а не выводы. Вообще писать выводы по разделу, посвященному описанию стандартных методик и используемому при этом оборудованию - сложно.

4. Стр. 94. Рис. 3.8 Топография поверхности ТМ из ПТЭФ после времени обработки 60с и 90с. В тексте на этой же странице указано время воздействия при ссылке на этот же рисунок время 30с.

5. Стр. 122. Рис. 3.43 и 3.44. О каком напряжении растяжения идет речь? При приложении разных усилий будут разные напряжения. Может быть имеется ввиду предел прочности?

6. После стр. 142 идет сразу стр. 145. Две страницы текста выпали. На стр. 164 одна и та же фраза повторяется дважды.

Отмеченные недостатки не снижают общую оценку представленной работы. Задачи, поставленные и решенные в диссертации, свидетельствуют о высокой квалификации автора.

Заключение

Диссертация Филипповой Екатерины Олеговны является законченной научно-квалификационной работой, отвечающей требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени доктора технических наук по специальности 2.2.12 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения, соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения учёных степеней, в которой решена научная проблема, имеющая важное социальное значение - повышение эффективности имплантатов в хирургическом лечении буллезной кератопатии.

Диссертационная работа Филипповой Е.О. выполнена на высоком научном уровне, обладает научной новизной и практической ценностью. По актуальности темы, объёму и содержанию исследований данная работа соответствует требованиям ВАК Российской Федерации, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Филиппова Екатерина Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени доктора технических наук по специальности 2.2.12 - Приборы, системы и изделия медицинского назначения.

Официальный оппонент
Профессор кафедры
материаловедения и машиностроения
ФГБОУ ВО «Омский государственный
технический университет»,
доктор технических наук

А.А. Новиков

20.02.2022

Контактные данные: Новиков Алексей Алексеевич, 644050, г. Омск, пр. Мира, 11, телефон: 89136306653, yarus952@mail.ru, доктор технических наук, профессор кафедры «Материаловедение и машиностроение» Омского государственного технического университета.

Подпись Новикова

Алексей Алексеевич

А. А. Новиков

Отзыв получен 05.03.2022 А. Сеников М.А.

С отзывом ознакомлена 05.03.2022 Филиппова Екатерина Е.О.