

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора технических наук, профессора С.В. Фролова на диссертацию и автореферат диссертации Филипповой Екатерины Олеговны «Разработка полимерных кератоимплантатов для лечения буллёзной кератопатии», представленную на соискание ученой степени доктора технических наук по специальности 2.2.12. – Приборы, системы и изделия медицинского назначения.

Диссертационная работа Е.О. Филипповой посвящена созданию кератоимплантатов на основе двух полимерных материалов – полиэтилентерефталата и полимолочной кислоты – в хирургическом лечении буллёзной кератопатии.

### **Актуальность работы**

Буллёзная кератопатия является тяжелым и одним из наиболее проблемных заболеваний роговицы, приводящим к корнеальному слабовидению. Причины возникновения буллёзной кератопатии зачастую связаны с хирургическим вмешательством, влекущим повреждение эндотелиального слоя роговой оболочки. При лечении буллёзной кератопатии широко используются различные методы лечения, применение которых не всегда обеспечивает высокие клинико-функциональные результаты. В связи с этим, поиск и разработка полупроницаемых мембран, нормализующих движение жидкости в роговой ткани, является актуальной задачей. Трековые мембраны имеют наибольший потенциал для функционализации, такой как варьирование размера и плотности распределения пор в зависимости от назначения. Соответственно проведение спектра исследований по выбору материалов трековых мембран, оптимизации процесса их изготовления и стерилизации, изменений роговицы после внедрения мембран, а также разработка рекомендаций по их применению является актуальным для лечения буллёзной кератопатии.

Таким образом, диссертационная работа Филипповой Е.О. посвящена решению актуальной и сложной научно-технической задачи и направлена на разработку и создание кератоимплантатов на основе полиэтилентерефталата и полимолочной кислоты в хирургическом лечении буллёзной кератопатии.

### **Общая характеристика работы**

Диссертационная работа содержит 339 страниц и состоит из введения, 5 глав, заключения, списка литературы из 470 наименования, списка сокращений и условных

обозначений и трех приложений. Содержание и структура диссертации выстроены логично, соответствует поставленной цели и задачам исследования, сопровождается достаточным количеством иллюстраций и таблиц.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, определены цели и задачи исследований, сформулированы положения, выносимые на защиту, приведена общая характеристика работы, данные об апробации и реализации результатов. Отражены научная новизна и практическая ценность диссертационной работы.

В **главе 1** представлен обзор литературных источников, посвященный проблеме лечения буллезной кератопатии. Показана широкая распространённость и этиопатогенез заболевания, современные принципы терапии буллезной кератопатии и недостаточная эффективность традиционных методов консервативного и хирургического лечения. Показана обоснованность выбора трековых мембран в качестве корнеальных имплантатов, а также необходимость модифицирования исходных физико-химических свойств материала из-за ограниченного смачивания его поверхности. Рассмотрен наиболее перспективный метод модификации поверхности материалов путем воздействия низкотемпературной плазмы. Представлены наиболее широко используемые в практическом здравоохранении методы стерилизации медицинских изделий. Показаны преимущества и недостатки каждого метода, а также необходимость поиска и разработки щадящей стерилизации для корнеальных имплантатов.

В **главе 2** описаны методики получения пленок полимолочной кислоты, трековых мембран, стерилизации, модификации поверхности полимера низкотемпературной плазмой, испытания на стерильность со стерилизующим агентом низкотемпературной плазмой средой. Описаны методы исследования разработанных изделий, методики цитотоксичности и биосовместимости *in vitro*, а также влияние имплантации разработанных прототипов кератоимплантатов на структуры глазного яблока биологических моделей *in vivo*. Рассмотрены методы статистической обработки экспериментальных данных.

**Глава 3** посвящена разработке кератоимплантата из ПЭТФ для лечения буллезной кератопатии. В главе установлено, воздействие низкотемпературной плазмы увеличивает значения параметров шероховатости, снижает краевой угол смачивания, увеличивает значения свободной энергии поверхности в большей мере за счет полярной составляющей, увеличивает пропускную способность трековой мембраны из ПЭТФ, изменяет механические свойства материала, но не влияет на его коэффициент пропускания. В главе также доказано, что  $\gamma$ -излучение модифицированных в плазме трековых мембран из ПЭТФ не способствует существенным изменениям шероховатости

материала, однако повышает значения краевого угла смачивания и снижает свободную энергию поверхности. Автоклавирование оказывает заметное влияние как на исходную, так и на модифицированную в плазме трековую мембрану из ПЭТФ, выраженное в появлении артефактов овальной формы различных размеров, увеличении шероховатости, снижении приобретенных вследствие плазменной обработке гидрофильности, а также в изменении механических свойств материала, что не может случиться выбором данного метода стерилизации мембран рассматриваемого полимера.

**Глава 4** посвящена разработке кератоимплантата из полимолочной кислоты для лечения буллёзной кератопатии. В главе установлено, оптимальным выбором для создания мембраны как будущего роговичного имплантата является пленка из полимолочной кислоты, вылитая из раствора 10 г, так как отвечает нужным требованиям: толщиной  $20 \pm 1,5$  мкм, рельефной поверхностью, более выраженной с внешней стороны. Показано, что модификация в низкотемпературной плазме полученных пленок снижает краевой угол смачивания материала, увеличивает значение свободной энергии поверхности. Стерилизация  $\gamma$ -облучением сохраняет полученные в ходе модификации гидрофильные свойства поверхности материала, в отличие от стерилизации горячим паром под давлением, которое деформирует и разрушает изделие.

В главе также доказано, что оптимальным режимом травления для получения трековых мембран из облучённых  $^{132}\text{Xe}^{+26}$  пленок полимолочной кислоты является травление треков в 1,0М растворе NaOH при температуре  $44^\circ\text{C}$ . При температуре травителя свыше  $44^\circ\text{C}$  отмечается ухудшение структурных характеристик мембран.

В **главе 5** приведены результаты применения прототипов кератоимплантатов из ПЭТФ и полимолочной кислоты в лечении буллёзной кератопатии на биологических моделях *in vitro*, *in vivo*.

В результате проведенных цитологических испытаний прототипов кератоимплантатов из ПЭТФ и полимолочной кислоты на цитотоксичность до и после плазменного воздействия установлено, что разработанные образцы не оказывают цитотоксического действия на культуру мононуклеарных клеток. Результаты *in vitro* реакции культуры фибробластоподобных клеток на клеточно-молекулярную биосовместимость прототипов кератоимплантатов из ПЭТФ и полимолочной кислоты свидетельствуют об их относительной биоинертности в отношении стромальных клеток человека.

Имплантация прототипа кератоимплантата из полиэтилентерефталата в слои роговицы экспериментального животного с буллёзной кератопатией способствует переходу альтеративных изменений роговицы в фазу пролиферативного воспаления, не

вызывая избыточный фиброгенез и формирование соединительно-тканного рубца. Имплантация прототипа кератоимплантата из полимолочной кислоты в переднюю камеру глаза с последующим наложением суспензии аутологичных мононуклеарных лейкоцитов купирует альтеративную воспалительную реакцию и способствует эндотелиально-мезенхимальному переходу эндотелия.

В результате проведенных исследований сделаны следующие выводы.

### **Научная новизна**

Реализация предложенных научно-технических решений позволила соискателю получить ряд новых практически значимых и теоретически важных результатов:

1. Определены конструктивы кератоимплантатов, позволяющие нормализовать движение жидкости в роговичных тканях и поддерживать роговицу в слабо дегидрированном состоянии.

2. Разработана методика формирования пор с геометрией сквозного канала, приближенной к цилиндрической, в пленках из полимолочной кислоты, позволяющая получить из них трековые мембраны для последующего использования в качестве кератоимплантатов.

3. Показано, что воздействие низкотемпературной плазмы (температура поверхности 35°C–40°C) при режиме обработки поверхности 30 секунд обладает бактерицидным действием, способствует гидрофилизации поверхности и оказывает наименьшее деструктивное действие на прототипы кератоимплантатов из полиэтилентерефталата и полимолочной кислоты по сравнению с  $\gamma$ -излучением и автоклавированием.

4. Предложены методики кератопластики с использованием кератоимплантатов из полиэтилентерефталата и полимолочной кислоты для хирургического лечения буллезной кератопатии.

5. В работе экспериментально доказано, что имплантация разработанного кератоимплантата из полиэтилентерефталата в слои роговой оболочки животных с индуцированной буллезной кератопатией способствует уменьшению отека стромы на 31,7%, толщины переднего эпителия на 27,5% и нормализации строения клеток переднего эпителия роговицы.

6. Получены результаты имплантации кератоимплантата из полимолочной кислоты в переднюю камеру и последующего наложения аутологичных мононуклеарных лейкоцитов на внутреннюю поверхность роговицы экспериментальных животных с индуцированной буллезной кератопатией, свидетельствующие об купировании

воспалительной реакции, эндотелиально–мезенхимальном переходе эндотелия, и, как следствие, уменьшению отека стромы на 40,1%, толщины переднего эпителия на 37,7% и нормализации строения клеток переднего эпителия роговой оболочки.

Полученные результаты являются новыми и имеют большое научное значение.

### **Обоснованность и достоверность результатов**

Все основные положения, рекомендации и выводы 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.

### **Практическая значимость полученных результатов**

Проведенные исследования и полученные результаты, описанные в диссертационной работе, могут быть напрямую использованы в экспериментальной и клинической медицине в лечении тяжелого и прогрессирующего заболевания роговицы – буллезной кератопатии. Необходимо отметить важность с точки зрения инженерии разработанной методики получения сквозных пор с контролируемым размером и плотностью распределения при помощи тяжелых ионов ксенона в пленках биodeградируемого полимера, а также воздействие низкотемпературной плазмы на поверхности материала, позволяющее функционализацию поверхности мембран.

В диссертации изложены новые научные результаты и технические решения, которые вносят существенный вклад в развитие области науки «Приборы, системы и изделия медицинского назначения», в частности, в современные технологии офтальмохирургии.

### **Полнота опубликования результатов работы**

Основные результаты достаточно полно приведены в опубликованных работах. По теме диссертации опубликовано 87 научных работ, в том числе 22 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобразования РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 16 публикаций в зарубежных изданиях, входящих в базы Scopus и Web of Science. По теме исследования получено 4 патента РФ на изобретение.

Основные результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на множественных международных и всероссийских конференциях. Автореферат диссертации полностью отражает все положения диссертации.

### **Замечания по диссертационной работе**

В качестве замечаний по диссертационной работе можно указать следующие:

1. Основные части диссертации систематизированы в виде «Глав», а в автореферате и диссертации упоминаются «Разделы».

2. В диссертационной работе отсутствует ориентировочная оценка экономического эффекта (снижения стоимости) от внедрения новой методики и материала в медицинской практике, а также нет сравнения стоимости разработанных соискателем материалов с аналогами.

3. На рисунках 3.15-3.18, 3.29-3.30 плохо различимы цвета кривых

4. В тексте работы используется аббревиатура ПЭТФ и полное название материала - полиэтилентерефталат, что затрудняет восприятие диссертации.

5. В диссертации не приведены результаты трибологических испытаний пленок и мембран из полимолочной кислоты, а приведены только в отношении полиэтилентерефталата.

Однако, сделанные выше замечания носят редакционный характер и не влияют на общую положительную оценку результатов работы по существу.

### **Заключение**

В диссертации представлен грамотный комплексный подход к решению важной практической и социальной задачи - разработке полимерных кератоимплантатов на основе полиэтилентерефталата и полимолочной кислоты для лечения буллезной кератопатии. Работа выполнена на высоком научном уровне, ее результаты имеют большое значение не только для клинической практики, но для полимерного материаловедения и мембранных технологий.

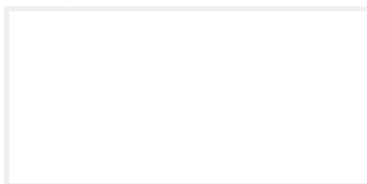
Диссертационная работа Филипповой Екатерины Олеговны «Разработка полимерных кератоимплантатов для лечения буллезной кератопатии» представляет собой законченный, самостоятельный научный труд и соответствует паспорту специальности 2.2.12. – Приборы, системы и изделия медицинского назначения, в частности пункту 1 «Исследование, разработка и создание медицинской техники, изделий, инструментов, методов и способов диагностики и лечения человека, которые рассматриваются как средства восстановления нарушенной поливариантной системы». Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований изложены новые научно-обоснованные технические решения, вносящие значительный вклад в развитие науки и техники. Таким образом, диссертационная работа Филипповой Екатерины Олеговны соответствует требованиям

установленным в пп. 9 – 14 Положения «О присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора технических наук по специальности 2.2.12. - Приборы, системы и изделия медицинского назначения.

Официальный оппонент:

доктор технических наук по специальностям

05.13.07 – Автоматизация технологических процессов и производств, 05.13.16 – Применение вычислительной техники, математического моделирования и математических методов в научных исследованиях, профессор, заведующий кафедрой «Биомедицинская техника» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тамбовский государственный технический университет»



Фролов Сергей Владимирович

«02» марта 2022 г.

Контактные данные:

392000, РФ, г. Тамбов, ул. Советская, д. 106

E-mail: bmt@tstu.ru

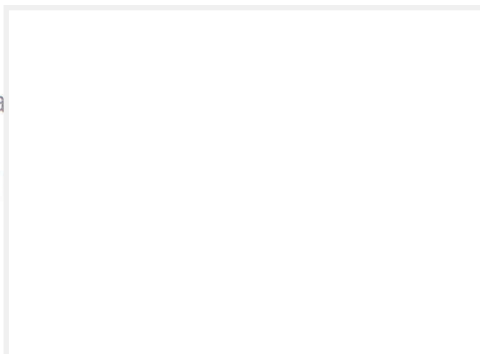
Тел.: +7 (4752) 63-56-20

Подпись проф. Фролова С.В.

ЗАВЕРЯЮ, секретарь Ученого совета

ФГБОУ ВО «ТГТУ», к.т.н., доцент

«02» марта 2022 г.



Г.В. Мозгова

*Отзыв получен 05.03.2022 А Степанов М.А.  
С отзывом ознакомлена 05.03.2022 Елистрин Александр Ю.О.*