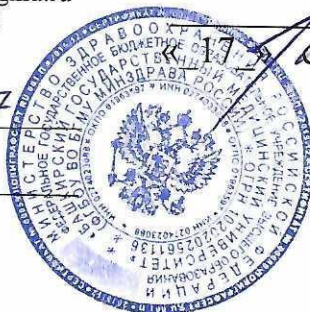


ИНН 0274023088 КПП 027401001

сентября 2024 г.

1909 2024 № 5005-87

Ha № OT



В период подготовки диссертации являлся ведущим научным сотрудником отдела хирургии роговицы и хрусталика «Уфимского научно-исследовательского института глазных болезней» Академии Наук республики Башкортостан. В данное время является заведующим отделом хирургии роговицы и хрусталика Уфимского научно-исследовательского института глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Научный консультант – Бикбов Мухаррам Мухтарамович, доктор медицинских наук, профессор, директор Уфимского научно-исследовательского института глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании Ученого Совета Уфимского НИИ глазных болезней, протокол № 1 от 26 января 2018 года.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

- Оценка выполненной соискателем работы.

Диссертация является самостоятельной, оригинальной и законченной научно-исследовательской работой, в которой поставлены и решены актуальные медицинские проблемы, связанные с изучением распространенности кератоконуса, развития дегенеративных патологических процессов в роговице глаза и их патогенетически ориентированной терапии. Актуальность темы основана на изучении частоты встречаемости кератоконуса в данном регионе, экспериментально-клиническом обосновании применения и расширении показаний использования различных клинических протоколов. В ходе исследования были изучены эпидемиологические аспекты наиболее распространенной формы кератэктазии – кератоконуса, особенности иммунологических и морфологических изменений в роговице экспериментальных животных на фоне применения ультрафиолетового кросслинкинга роговицы. Современными методами диагностики проведена оценка клинической эффективности различных протоколов ультрафиолетового кросслинкинга роговицы, его влияние на роговую оболочку глаза и внутриглазные структуры. Решение поставленных задач основаны на разработке медицинских изделий отечественного производства и совершенствования существующих протоколов ультрафиолетового кросслинкинга роговицы при кератоконусе. Изучены особенности иммунологического статуса пациентов с данной патологией и его динамика после ультрафиолетового кросслинкинга. Решение исследовательских задач в работе базируется на сведениях, отражающих изменения биометрических показателей роговицы и сравнительной оценке функциональных результатов после применения различных клинических протоколов УФ кросслинкинга. Проведена оценка степени иммунного реагирования, изменений локального антиоксидантного статуса, особенностей ультраструктурных изменений в роговице в различные сроки после ультрафиолетового кросслинкинга у пациентов с кератоконусом. Работа носит фундаментальный и прикладной характер, имеет практическое значение в офтальмологии, научные положения и выводы отличаются новизной, высокой степенью обоснованности и основательной аргументацией, что подтверждается достаточным объемом экспериментального и клинического материала.

- Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит: в определении цели и задач исследования, поиске источников информации, выборе объекта и предмета исследования, проведении исследования и обработке результатов. Диссертация Усубова Э.Л. является научной работой, написанной самостоятельно. Теоретические и методические положения, практические рекомендации и выводы, содержащиеся в диссертации, также являются результатом самостоятельного исследования

автора. В частности, изучена эффективность ультрафиолетового кросслинкинга роговицы путем оценки морфологических, иммуногистохимических и анатомо-функциональных результатов в экспериментально-клинических исследованиях.

Основные положения диссертации, результаты исследования докладывались соискателем на международных конгрессах, российских конференциях и съездах. По теме диссертации соискателем опубликовано 35 работ, 29 из которых - в изданиях перечня ВАК, 5 в зарубежной печати, получено 17 патентов на изобретения и полезные модели, 1 монография в соавторстве.

- Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Научные результаты диссертационной работы обладают высокой степенью достоверности, основанной на всесторонних исследованиях основных концепций отечественных и зарубежных ученых по вопросам изучаемой проблемы.

Экспериментальные исследования выполнены на животных, полученных из питомника лабораторных животных при достаточном объеме выборки, состояние животных подтверждено сертификатами качества и здоровья, выданными поставщиком (ФГУП «НПО «Микроген»). Воспроизведение экспериментальных моделей, проведение иммунологических, морфологических исследований осуществлялось на оборудовании, зарегистрированном в установленном порядке и сертифицированном для данного вида работ. Степень достоверности работы определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок исследований животных и наблюдений пациентов. Применялись методы статистической обработки, полностью соответствующие поставленным задачам.

- Новизна результатов проведенных исследований.

Впервые изучена распространенность и заболеваемость кератоконусом среди населения Республики Башкортостан с 2018 по 2023 гг., а также выявлена частота пограничных состояний в общей популяции по данным популяционных исследований. Экспериментально и клинически установлены особенности локальных биохимических процессов и особенности морфологических изменений структур глаза, дана оценка воздействия УФ кросслинкинга на роговицу и сетчатку глаза. Определена роль процессов свободно-радикального окисления в роговице на фоне ослабления системы местной антиоксидантной защиты у больных с кератоконусом и индуцированного оксидативного стресса при воздействии УФ излучения, показано снижение локального уровня СОД и общего антиоксидантного статуса в слезе после УФ кросслинкинга роговицы. Разработаны и зарегистрированы новые аппараты для ультрафиолетового кросслинкинга, основанные на поляризации излучения, а также медизделия: протектор роговицы «Декстралинк» (рег. удостоверение №ФСР 2010/09071), устройство офтальмологическое для ультрафиолетового облучения роговицы глаза «УФалинк» (рег. удостоверение №ФСР 2009/05489), устройство офтальмологическое для ионофореза «ИОН» (рег. удостоверение №РЗН 2019/8901), Устройство офтальмологическое для ультрафиолетового облучения роговицы глаза «УФалинк-Квант» (рег. удостоверение №РЗН 2019/8172).

Усовершенствованы протоколы ультрафиолетового кросслинкинга роговицы, расширяющие показания его применения, защищенные охранными документами.

Предложена автоматизированная программа диагностики кератоконуса, позволяющая упростить верификацию стадийности заболевания и определить тактику лечения пациентов.

Изучены отдаленные результаты эффективности ультрафиолетового кросслинкинга роговицы с применением различных протоколов, сформулирован дифференцированный клинический подход и алгоритм выбора протокола. Установлено, что у пациентов с кератоконусом наблюдается снижение локального антиоксидантного статуса по сравнению со здоровыми лицами, а после ультрафиолетового кросслинкинга отмечается кратковременное снижение показателей общего антиоксидантного статуса и уровня супероксиддисмутазы на локальном уровне, без системных изменений.

- Практическая значимость проведенных исследований.

Результаты диссертационной работы внедрены в научно-образовательный процесс на курсах повышения квалификации врачей в Уфимском научно-исследовательском институте глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Полученные результаты изучения характера патоморфологических процессов в роговице у пациентов с кератоконусом, в том числе при применении УФ-кросслинкинга, вносят дополнения в патогенез заболевания и важны в коррекции нарушений окислительно-восстановительных процессов при лечении пациентов.

Определение особенностей патогенетических механизмов в развитии эктатических заболеваний позволили предложить новые протоколы УФ кросслинкинга для дифференцированного подхода в лечении пациентов.

Разработаны, зарегистрированы и внедрены в клиническую практику новые отечественные изделия медицинского назначения, повышающие эффективность лечения методом УФ кросслинкинга и доступность этого вида лечения при патологиях роговицы. Разработанные медицинские изделия для кросслинкинга серийно производятся в Уимском НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и широко используются более, чем в 100 клиниках Российской Федерации и стран СНГ.

- Ценность научных работ соискателя.

В научных работах соискателя поставлена и решена задача изучения распространенности кератоконуса, а также пограничных состояний в отдельном регионе Российской Федерации. Полученные в ходе исследований результаты легли в основу для разработки дифференцированного подхода к выбору клинических протоколов применения ультрафиолетового кросслинкинга роговицы в зависимости от многих факторов: исходных морфологических и кератотопографических параметров глаза, манифестации болезни, возрастных особенностей, клинического течения др.

Результаты исследований, проведенных автором диссертации, использованы при разработке научно-технического регламента изделий медицинского назначения, которые зарегистрированы, выпускаются серийно и внедрены в клиническую практику. Экспериментально-клиническим путем подтверждена эффективность и безопасность предложенной системы лечения пациентов с кератоконусом с применением технологии ультрафиолетового кросслинкинга роговицы, представлены рекомендации по применению.

- Специальность, которой соответствует диссертация.

Работа выполнялась в Уфимском НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России по научной специальности 3.1.5 – Офтальмология. Диссертация выполнена в соответствии с паспортом специальности 3.1.5 – Офтальмология, в частности: п. 1 – Изучение патогенеза, разработка и экспериментальное моделирование глазной патологии; п. 4 – Разработка и совершенствование методов физических воздействий (свет, электромагнитные поля, СВЧ, температура, радиация и т.д.) на орган зрения; п. 7 - Разработка, экспериментальное обоснование и клиническая апробация новых хирургических технологий, включая использование термических/диатермических, радиационных, ультразвуковых, плазменных и лазерных воздействий.

• Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.

Основные научные результаты, содержащиеся в диссертации Усубова Э.Л. отражены в 33 опубликованных работах, в том числе в 26 статей – в журналах, входящих в перечень, утверждённый ВАК и 7 в зарубежной печати. Соискателем получено 14 Патентов РФ на изобретения и полезные модели, 1 монография в соавторстве.

Статьи в изданиях, определенных перечнем ВАК:

1. Бикбов М.М., Усубов Э.Л., Исхакова А.Х. Имплантация интрастромальных роговичных сегментов keraring в сочетании с одномоментным кросслинкингом роговичного коллагена в лечении эктазий роговицы // Катарактальная и рефракционная хирургия. 2012. Т. 12. № 4. С. 27-30.
2. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Бикбова Г.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л., Зайнуллина Н.Б. Содержание рибофлавина во влаге передней камеры глаза при стандартной и модифицированной методике кросслинкинга. Экспериментальное исследование // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2013. – Том 13. – № 3. – С. 43-45.
3. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Бикбова Г.М., Усубов Э.Л., Зайнуллина Н.Б. Динамика содержания рибофлавина во влаге передней камеры глаза кролика при трансэпителиальном насыщении роговицы // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 4. – С. 58-61.
4. Халимов А.Р., Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Бикбова Г.М., Усубов Э.Л., Зайнуллина Н.Б. Уровень рибофлавина во влаге передней камеры глаза при использовании фотосенсибилизаторов на различной полимерной основе (экспериментальное исследование) // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – № 4(48). – С. 195-198.
5. Бикбов М.М., Суркова В.К., Усубов Э.Л., Исхакова А.Х. Имплантация интрастромальных роговичных сегментов Keraring в коррекции остаточных аметропий после эпикератопластики по поводу кератоконуса // Катарактальная и рефракционная хирургия. 2013. Т. 13. № 1. С. 27-31.
6. Суркова В.К., Бикбов М.М., Усубов Э.Л., Зайнуллина Н.Б. Клинические результаты лечения пеллюцидной дегенерации роговицы методом кросслинкинга роговичного коллагена // Вестник Оренбургского государственного университета. 2014. № 12 (173). С. 298-300.

7. Бикбов, М.М., Суркова, В.К., Астрелин М.Н., Усубов Э.Л. Кросслинкинг склеры с рибофлавином и ультрафиолетом А (UVA). Обзор литературы. Офтальмология. - 2015 - №4. - С.4-8 5
8. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Усубов Э.Л., Оганисян К.Х., Лукьянова Е.Э. Результаты лечения кератоэктазий методом кросслинкинга роговицы у детей и подростков // Офтальмохирургия. 2015. № 3. С. 12-15.
9. Халимов А.Р., Бикбов М.М., Дроздова Г.А., Шевчук Н.Е., Казакбаева Г.М., Усубов Э.Л. Влияние стандартного и трансэпителиального УФ сшивания роговицы на динамику системного и локального уровня цитокинов у пациентов с кератоконусом // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Том 10. – № 19. – № 1. – С. 65-72.
10. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Том 71. – № 3. – С. 224-232.
11. Бикбов М.М. Суркова, В.К. Харитонов, С.В. Симонов, А.Б. Астрелин М.Н. Проницаемость склеральной ткани для ультрафиолета А в эксперименте Офтальмология. - 2017. - №4. - 363–367.
12. Бикбов М.М., Суркова В.К., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Результаты лечения пеллюцидной маргинальной дегенерации роговицы методом роговичного кросслинкинга // Вестник офтальмологии. – 2017. – Том 133. – № 3. – С. 58-64.
13. Бикбов М.М., Оганисян К.Х., Лобов С.Л., Хасанова Р.Р., Джемилева Л.У., Хуснутдинова Э.К. Роль генетических факторов в развитии кератоконуса // Генетика. 2017. Т. 53. № 5. С. 1-9
14. Бикбов М.М., Суркова В.К., Усубов Э.Л., Титоян К.Х. Оценка значимости показателей проекционного сканирующего кератотопографа в диагностике субклинического кератоконуса // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. Т. 17. № 3. С. 145-149.
15. Бикбов, М.М. Суркова, В.К. Вишняков, Д.С. Астрелин М.Н. Безопасность кросслинкинга склеры с рибофлавином/ультрафиолетом А (UVA) для структур глаза в эксперименте. Офтальмохирургия. - 2017. - №4. - С.45-49.
16. Бикбов, М.М., Суркова, В.К. Усубов, Э.Л. Харитонов, С.В. Астрелин М.Н. Влияние фотосенсибилизаторов на проницаемость склеральной ткани для ультрафиолета в эксперименте. Катарактальная и рефракционная хирургия. - 2017. -Т. 17. - № 1. - С. 32-35.
17. Бикбов М.М., Суркова В.К., Усубов Э.Л., Халимов А.Р., Халимова Л.И. Топографическая локализация демаркационной линии после УФ-кросслинкинга роговицы при прогрессирующем кератоконусе // Офтальмология. 2018. Т. 15. № 1. С. 32-37.
18. Усубов Э.Л., Халимов А.Р., Халимова Л.И. Локальный антиоксидантный статус после ультрафиолетового кросслинкинга роговицы у пациентов с кератоконусом // Офтальмология. 2019. Т. 16. № S1. С. 74-78.
19. Усубов Э.Л. Повторный кросслинкинг роговицы при прогрессирующем кератоконусе // Офтальмология. 2019. Т. 16. № S1. С. 56-60.
20. Скородумова Л.О. Белодедова А.В., Захарова Е.С., Шарова Е.И., Бикбов М.М., Усубов Э.Л., Антонова О.П., Малюгин Б.Э. Изучение ассоциации с кератоконусом однонуклеотидных вариантов в гене col5a1 и прилегающем

- межгенном пространстве в когорте пациентов из России // Офтальмохирургия. 2020. № 1. С.6-13.
21. Бикбов М.М., Оренбуркина О.И., Усубов Э.Л., Нуриев И.Ф. Интраокулярная коррекция аметропии при кератоконусе // Вестник офтальмологии. 2020. Т. 136. № 5. С. 123-128
 22. Бикбов М.М., Усубов Э.Л., Зайнетдинов А.Ф. Кератопластика при кератоконусе: преимущества и недостатки // Российский офтальмологический журнал. 2021. Т. 14. № 4. С. 130-136.
 23. Бикбов М.М., Усубов Э.Л., Кандарова И.И. Изменение качества жизни у пациентов с кератоконусом. Обзор литературы // Офтальмология. 2022. Т. 19. № 4. С. 727-733.
 24. Валишин И.Д., Титоян К.Х., Исрафилова Г.З. Хирургическое лечение первичных дистрофий роговицы // Точка зрения. Восток - Запад. 2023. № 3. С. 50-55.
 25. Титоян К.Х., Хикматуллин Р.И., Валишин И.Д. Дистрофии роговицы: обзор литературы, собственные клинические наблюдения // Точка зрения. Восток - Запад. 2023. № 4. С.39-48.
 26. Бикбов М.М., Усубов Э.Л., Гильманшин Т.Р., Казакбаева Г.М. Распространенность кератоконуса и пограничных состояний по данным эпидемиологических исследований // Точка зрения. Восток - Запад. 2024. № 1. С.16-21/

Публикации в других журналах:

1. Bikbov M., Usubov E.L., Kazakbaev R., Kazakbaeva G. The evaluation of intrastromal myoring implantation with corneal collagen cross-linking in keratoconus treatment // Acta Ophthalmologica. 2016. Т. 94. С. S256.
2. Бикбов М.М., Усубов Э.Л., Русакова Ю.А., Рахимова Э.М. Кросслинкинг тонких роговиц: современное видение проблемы. Обзор литературы // Acta Biomedica Scientifica. 2020. Т. 5. № 5. С. 73-80.
3. Skorodumova L.O., Belodedova A.V., Sharova E.I., Zakharova E.S., Iulmetova L.N., Antonova O.P., Malyugin B.E., Bikbov M.M., Usubov E.L., Selezneva O.V., Levchenko A., Fedorenko O.Y., Ivanova S.A., Gainetdinov R.R. Rare single nucleotide variants in col5a1 promoter do not play a major role in keratoconus susceptibility associated with rs1536482 // BMC Ophthalmology. 2021. Т. 21. № 1. <https://doi.org/10.1186/s12886-021-02128-6>
4. Халимов А.Р., Суркова В.К., Усубов Э.Л., Казакбаева Г.М., Халимова Л.И., Зайнуллина Н.Б. Особенности морфологической и ультраструктурной организации роговицы (обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica. 2022. Т. 7. № 6. С. 53-57.
5. Усубов Э.Л., Русакова Ю.А., Бабушкин А.Э. Применение раск-кросслинкинга при инфекционных кератитах и неэффективности местной консервативной терапии (клинические случаи) // Точка зрения. Восток - Запад. 2022. № 2. С. 81-85.
6. Магеррамов П.М., Усубов Э.Л. Сравнительная оценка результатов комбинированного применения различных методов лечения: кросслинкинга роговицы, имплантации интрастромальных роговичных колец-сегментов и трансэпителиальной топографической фоторефрактивной кератэктомии при лечении кератоконуса // Точка зрения. Восток - Запад. 2022. № 2. С. 46-53.

7. Bikbov MM, Kazakbaeva GM, Gilmanshin TR, Iakupova EM, Fakhretdinova AA, Tuliakova AM, Panda-Jonas S, Rusakova IA, Gilemzianova LI, Khakimov DA, Miniازهva LA, Jonas J. Prevalence and associations of keratoconus among children, adults, and elderly in the population-based Ural eye studies // Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2023 Nov-Dec 01;12(6).

Патенты РФ

1. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л., Зайнуллина Н.Б., Харитонов С.В., Баймухаметов Н.Э. Способ лечения эктатических заболеваний роговицы // Патент на изобретение RU № 2510258 от 27.03.2014. Бюл. № 9.
2. Бикбов, М.М. Усубов, Э.Л. Оганисян К.Х. Автоматизированная система диагностики кератоконуса. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 201661115 от 21.12.2015 г.
3. Бикбов, М.М. Усубов, Э.Л. Оганисян К.Х. Программный комплекс учета пациентов OpticDB. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016614167, от 2016 г.
4. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л., Харитонов С.В. Устройство-3 для ультрафиолетового сшивания коллагена роговицы глаза // Патент на полезную модель RU № 162618 от 20.06.2016. Бюл. № 17.
5. Казакбаева Г.М., Халимова Л.И., Усубов Э.Л., Казакбаев Р.А., Зайнутдинова Г.Х., Халимов Т.А. Средство офтальмологическое для диагностики травм и заболеваний роговой оболочки глаза // Патент на изобретение RU № 2633083 от 11.10.2017.
6. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Бикбова Г.М., Усубов Э.Л., Харитонов С.В., Казакбаева Г.М., Симонов А.Б., Халимова Л.И. Устройство-4 для ультрафиолетового сшивания роговицы глаза // Патент на полезную модель RU № 172763 от 21.07.2017. Бюл. № 21.
7. Бикбов М.М., Усубов Э.Л., Халимов А.Р., Харитонов С.В., Зайнуллина Н.Б., Казакбаева Г.М. Устройство для ионофореза роговицы глаза // Патент на полезную модель RU № 175231 от 28.11.2017. Бюл. № 34.
8. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Бикбова Г.М., Усубов Э.Л., Казакбаева Г.М., Халимова Л.И., Казакбаев Р.А. Гипоосмотическое офтальмологическое средство для ультрафиолетового кросслинкинга тонких роговиц // Патент на изобретение RU № 2631604 от 25.09.2017.
9. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Усубов Э.Л., Зайнетдинов А.Ф., Суркова В.К., Хикматуллин Р.И., Халимов А.Р. Комбинированный способ лечения заболеваний роговицы с применением кератопластики и кросслинкинга // Патент на изобретение RU № 2676434 от 28.12.2018.
10. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Харитонов С.В., Усубов Э.Л., Бикметов И.Р. Устройство для ультрафиолетового сшивания роговицы глаза // Патент на полезную модель RU № 182501 от 21.08.2018.
11. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Бикбова Г.М., Казакбаев Р.А., Усубов Э.Л., Казакбаева Г.М., Халимова Л.И. Офтальмологическое средство для ультрафиолетового кросслинкинга роговицы // Патент на изобретение RU № 2646452 от 05.03.2018.

- Мещерякова