

## ОТЗЫВ

официального оппонента Измайловой Светланы Борисовны, доктора медицинских наук на диссертационную работу Усубова Эмина Логман оглы на тему: «Системный подход к применению ультрафиолетового кросслинкинга в лечении кератоконуса», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5– Офтальмология (медицинские науки) в диссертационный совет ПДС 0300.030 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

### Актуальность темы

Кератоконус (КК) – прогрессирующее дегенеративное заболевание роговицы, характеризующееся ее истончением и конусовидным выпячиванием, что приводит к значительному снижению остроты зрения. Исследования последних десятилетий свидетельствуют о значительном разбросе данных по встречаемости первичных кератэктазий, при этом большинство работ не отражают реальные эпидемиологические показатели. Распространенность КК варьирует в широких пределах в зависимости от этнических и географических показателей, но в среднем составляет 1 на 1000–2000 человек, с более высокой частотой в отдельных этнических группах (например, в странах Ближнего Востока и Южной Азии). Заболевание чаще манифестирует в подростковом возрасте и прогрессирует до 30–40 лет, что создает значительную нагрузку на систему здравоохранения из-за необходимости длительного наблюдения и лечения. При отсутствии своевременного лечения может происходить прогрессирование заболевания, нередко приводящему к необходимости радикальных вмешательств – пересадки роговицы. Это, в свою очередь, сопряжено с высокими финансовыми затратами и рисками развития осложнений. Хотя ключевым механизмом развития КК считается дегенерация коллагена роговицы под действием ферментов

(матриксных металлопротеиназ), точные молекулярные и генетические причины остаются не до конца ясными. Участие оксидативного стресса, гормональных факторов (связь с атопией, синдромом Дауна) и других факторов требует дальнейших исследований.

Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы — методика перекрестного сшивания коллагена роговицы при помощи ультрафиолетового облучения и рибофлавина, применяется для биомеханической стабилизации роговицы при прогрессирующей эктазии у пациентов с различными стадиями КК и при ятрогенной кератэктазии. Роль ультрафиолетового кросслинкинга в лечении кератоконуса была доказана на основании исследований последних двух десятилетий. Применение данного метода позволяет замедлить или остановить прогрессирование кератоконуса за счет усиления ковалентных связей между коллагеновыми волокнами и макромолекулами роговой оболочки под действием рибофлавина и УФ-излучения. Исследователи и клиницисты сходятся во мнении, что методика ультрафиолетового кросслинкинга роговицы является единственным патогенетически ориентированным методом лечения кератэктазии, однако имеются лишь немногочисленные наблюдения в отдаленные сроки до 8-10 лет, указывающие на стабилизацию процесса и достаточную эффективность стандартного протокола УФ кросслинкинга. Остаются открытыми вопросы оптимизации параметров облучения, изучения эффективности в отдаленные сроки при развитых стадиях заболевания, сохраняется необходимость стандартизации критериев для ранней диагностики и персонализированного подхода к терапии с применением ультрафиолетового кросслинкинга роговицы. Также актуальным является изучение характера патологических процессов, вызванных самой методикой, выраженность этих процессов в зависимости от применяемых протоколов процедуры. Таким образом, требуются дальнейшие исследования и длительные сроки наблюдения для

накопления клинического опыта и оценки эффективности и безопасности применения кросслинкинга роговицы при КК.

### **Ценность для науки и практики результатов работы**

Автором была изучена распространенность и заболеваемость КК в отдельно взятом регионе Российской Федерации в Республики Башкортостан с 2018 по 2023 гг., а на основании популяционных исследований Ural Children Eye Study (UCES), Ural Eye and Medical Study (UEMS) и Ural Very Old Study (UVOS) выявлена частота пограничных состояний.

В результате экспериментальных исследований было доказано, что нарушение окислительно-восстановительных процессов и спровоцированные УФ кросслинкингом процессы апоптоза кератоцитов, и как следствие патоморфологические изменения в роговице имеют транзиторный характер, не приводя к необратимым патологическим последствиям.

Экспериментально-клиническим путем были изучены локальные биохимические процессы в роговице и морфологические изменения структур глаза, дана оценка воздействия УФ кросслинкинга на роговицу и сетчатку глаза.

Было отмечено, что у пациентов с кератоконусом наблюдается исходное ослабление системы локальной антиоксидантной защиты и усиление оксидативного стресса на фоне ультрафиолетового кросслинкинга. Показано снижение уровня супероксиддисмутазы (СОД) и общего антиоксидантного статуса (ОАС) слезы в ранние сроки до 2 недель после УФ кросслинкинга с последующим восстановлением этих показателей.

Результатом научной работы была разработка отечественных медицинских изделий (аппаратов для кросслинкинга, фотопротектора роговицы), проведено внедрение в клиническую практику, подтверждена их эффективность и безопасность. Были усовершенствованы протоколы ультрафиолетового кросслинкинга в акселерированном режиме, расширены показания к применению его в развитой стадии заболевания при тонких роговицах, исследована возможность повторного проведения процедуры.

Автором была предложена автоматизированная программа диагностики кератоконуса, упрощающая верификацию стадии заболевания и оптимизировать дальнейшую тактику терапии.

В ходе диссертационной работы были изучены долгосрочные результаты эффективности различных протоколов ультрафиолетового кросслинкинга роговицы, проведена сравнительная оценка и сформулированы клинические подходы, разработан алгоритм выбора оптимального протокола.

Результатом диссертационной работы стала разработка, регистрация и внедрение в широкую медицинскую практику РФ и ближнего зарубежья отечественных медицинских устройств и фотосенсибилизатора для ультрафиолетового кросслинкинга роговицы, обеспечивающие доступность эффективного патогенетически ориентированного метода лечения пациентов с кератоконусом. Разработанные протоколы процедуры, алгоритм выбора протокола позволяют оптимизировать клинический подход не только для стабилизации течения патологического процесса, повышения эффективности лечения, но и снижения частоты нежелательных явлений процедуры.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,  
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений. Представленная диссертационная работа Усубова Э.Л. основана на результатах лечения большого числа пациентов с КК (376 пациента, 532 глаза) с использованием современных методов анализа. Материал диссертации соответствует поставленной цели и задачам работы.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, аргументированы и обоснованы, что свидетельствует о сложившихся навыках научного анализа и свободном владении автором материала.

Основные положения диссертационной работы базируются на детальном анализе материала собственного исследования, достаточно полно и разнообразно представлены полученные результаты, проведено их обсуждение.

Практическая значимость полученных результатов не вызывает сомнений. Разработанные медицинские изделия и усовершенствованные протоколы УФ кросслинкинга роговицы применяются в офтальмологических клиниках страны.

Выводы диссертации закономерно вытекают из 7 научных положений, защищаемых автором, имеют важное научно-практическое значение, логично отражают полученные результаты проведенного исследования и соответствуют поставленной цели и задачам.

Достоверность методологической основы исследования подтверждается использованием современных клинико-диагностических подходов и технологий.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация построена по классическому типу, изложена на 295 страницах машинописного текста, включая 33 таблицы и 83 рисунка, включает введение, обзор литературы, главу с описанием материала и методов исследования, 6 глав с результатами собственных исследований и их обсуждением, выводы, практические рекомендации и список литературы, которые подробно представляют и описывают фактический материал. Список литературы включает в себя 344 источника российской (169) и зарубежной (175) литературы.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи исследования, излагает данные, свидетельствующие о научной новизне и практической значимости работы,

приводит положения, выносимые на защиту, а также данные об апробации работы.

Поставленная автором цель - создать систему лечения кератоконуса методом ультрафиолетового кросслинкинга роговицы для стабилизации и профилактики прогрессирования заболевания на основании оценки результатов эпидемиологических и клинико-иммунологических исследований, предложить дифференцированный подход к выбору протокола процедуры, разработать хирургические технологии и медицинские изделия, обусловила постановку актуальных задач.

Обзор литературы состоит из нескольких разделов, посвященных распространенности кератоконуса, классификации, особенностям течения КК, а также отражает современные представления об ультрафиолетовом кросслинкинге роговицы.

Вторая глава - «Материал и методы исследования» - содержит подробную характеристику эпидемиологического исследования, экспериментального раздела, а также клинического материала, описаны методы проведенного клинико-инструментального и лабораторного обследования, методов статистической обработки полученных данных.

В третьей главе диссертации приводятся результаты собственных исследований. По данным эпидемиологического исследования, а также клинико-популяционных исследований, проведенных на базе Уфимского НИИ глазных болезней, доказано, что КК чаще диагностируется у мужчин, чаще в развитой стадии. Исследованы возрастные, гендерные, национальные особенности встречаемости КК в Республике Башкортостан. Представлены результаты популяционных исследований, где показано, что заболевание носит преимущественно спорадический характер, при этом в общей популяции мужчины болеют в 2 раза чаще. Распространенность пограничных состояний (крутая роговица и др.), по данным популяционных исследований, отличаются в различных возрастных группах, составляя: в группе детей и

подростков - 0,02%, во взрослой группе – 0,07%, а среди пожилых респондентов - 0,06%.

В четвертой главе представлены результаты экспериментальных исследований, показаны патоморфологические изменения в роговице после применения УФ-кросслинкинга с моделированием различных клинических ситуаций и оценка влияния УФ облучения на течение оксидативных процессов, лежащих в основе как терапевтического, так и патологического воздействия на структуры глаза экспериментальных животных.

В пятой главе у пациентов с КК представлены результаты изучения особенностей нарушения оксидативных процессов на основании общего и локального антиоксидантного статуса и уровня супероксиддисмутазы в слезе. Выявлено, что процедура УФ-кросслинкинга может усугубить данное состояние. Обратимость этих процессов позволяет широко использовать данный метод в клинической практике с соблюдением условий и принципов рекомендованных протоколов.

В шестой главе представлены результаты клинических исследований с применением различных протоколов кросслинкинга роговицы, в том числе и предложенных самим автором. Проведена сравнительная оценка протоколов в различные сроки (до 10 лет), и доказана эффективность традиционных протоколов с дезинтегризацией, описаны возможные осложнения. Автором предложены устройства и изделия для УФ-кросслинкинга.

В седьмой главе описаны особенности морфологических изменений в роговице, внесены уточнения в топографические особенности этих изменений в роговой оболочке глаза. Доказано, что демаркационная линия является условным критерием эффективности данной процедуры.

В восьмой главе приведен анализ значимости отдельных диагностических параметров для постановки диагноза и на основании этого разработана автоматизированная диагностическая программа, облегчающая работу рутинную работу офтальмолога. Также выявлены значимые факторы в

прогрессировании КК и предложен алгоритм выбора клинического протокола кроссликинга с учетом его эффективности и потенциальной опасности при применении на практике.

Раздел «Заключение» написан традиционно и включает в себя суммирование полученных данных с объяснениями и обсуждением.

Выводы отражают поставленные задачи и полученные результаты.

Суммируя вышеизложенное, можно считать выдвинутые научные положения в диссертационной работе Усубова Эмина Логман оглы обоснованными. При оценке работы хотелось бы отметить, что она интересна с научной и практической точки зрения.

Анализируя работу Усубова Э.Л., следует отметить, что она заслуживает положительной оценки, написана на современном научно-методологическом уровне, доступным литературным языком и хорошо иллюстрирована.

#### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

Результаты диссертационных исследований Э.Л. Усубова отражены в 33 работах, в том числе 26 – в журналах, входящих в перечень, утверждённый ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ; получено 14 Патентов РФ на изобретения и полезные модели, в соавторстве издана 1 монография. Результаты работ представлены на многочисленных конгрессах и конференциях.

Оценивая работу в целом, следует подчеркнуть, что она обладает научной новизной, теоретической и практической значимостью.

## **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Представленный автореферат отражает основные положения диссертационной работы. В автореферате изложены цель, задачи, методология и результаты исследования, что подчеркивает целостность выполненной работы и ее соответствие требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Автореферат содержит основные положения и рекомендации, полученные в результате выполнения работы, и подчеркивает актуальность исследования.

## **Замечания по работе**

В ходе рецензирования возник вопрос:

1. Может ли влиять выраженность нарушений окислительно-восстановительных процессов в слезе у пациентов на частоту осложнений и нежелательных явлений на фоне выполнения УФ кросслинкинга?

## **Заключение**

Диссертационная работа Усубова Эмина Логман оглы на тему: «Системный подход к применению ультрафиолетового кросслинкинга роговицы в лечении кератоконуса», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне. По своей актуальности, научной новизне, научно-практической значимости, степени обоснованности основных положений и выводов, уровню публикаций результатов работы данное диссертационное исследование полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно II.2.1 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего

образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС 1 от 22.01.2022 г., а ее автор, Усубов Эмин Логман оглы заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5 – офтальмология.

**Официальный оппонент:**

заведующая отделом трансплантационной  
и оптико-реконструктивной хирургии  
переднего отрезка глазного яблока  
ФГАУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр  
«МНТК «Микрохирургия глаза»  
им. акад. С.Н. Федорова»,  
доктор медицинских наук  
(14.01.07 – офтальмология)



С.Б. Измайлова

«Заверяю»:

Ученый секретарь,  
главный научный сотрудник ФГАУ  
«НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»  
им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России,  
д.м.н., профессор



Е. Э. Иойлева

«05» июня 2025 г.