

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор _____ Р.Е. Калинин
« 15 » _____ 2020 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация Колесникова Александра Вячеславовича «Свободнорадикальное окисление при разных типах патологии глаза и способы его коррекции» выполнена на кафедре биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО и кафедре глазных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Колесников Александр Вячеславович работал в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре глазных болезней в должности заведующего кафедрой.

В 2002 году с отличием окончил Рязанский государственный медицинский институт имени академика И.П. Павлова по специальности «Лечебное дело».

В 2006 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Биохимическая и клиничко-экспериментальная оценка эффективности применения биологически активных апипродуктов при катаракте» по специальностям «Биохимия», «Глазные болезни».

Научные консультанты:

Узбеков Марат Галиевич, доктор медицинских наук, профессор, Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория патологии мозга, заведующий лабораторией;

Шишкин Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра глазных болезней института усовершенствования врачей, заведующий кафедрой.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Снижение остроты зрения является одной из наиболее важных и социально значимых проблем медицины. Ранее проведенные исследования показали, что в патогенезе наиболее распространенных заболеваний человека, в том числе патологии глаза, важную роль играют активные формы кислорода, взаимодействие которых с биополимерами клетки в ходе развития патологического процесса может приводить к гибели клетки по апоптотическому или некротическому механизму. С другой стороны было обосновано представление об общебиологической роли активных форм кислорода, определенное количество которых образуется нейрохимическими и биоэнергетическими системами клетки в нормальных условиях, играя существенную роль в различных сторонах ее жизнедеятельности.

Возрастная катаракта, как пример типичного дегенеративно-дистрофического патологического процесса, занимает одно из ведущих мест в структуре снижения зрения у лиц пожилого возраста. В Российской Федерации на долю бактериальной язвы роговицы, типичного воспалительного процесса, может приходиться до 47,3% всей воспалительной патологии роговой оболочки. Частота инвалидизирующих осложнений бактериальных язв роговицы в виде развития десцеметоцеле, перфораций, абсцессов роговицы, эндофтальмита и панофтальмита варьирует от 2,5% до 37,9%. Дисциркуляторная офтальмопатология – распространенная причина необратимой потери зрительных функций вплоть до полной слепоты. Эти заболевания характеризуются большой частотой распространения, тяжестью исходов, недостаточной эффективностью существующего лечения.

В настоящее время описана активация свободно-радикального окисления при развитии катаракты, гнойной язвы роговицы и нарушениях кровоснабжения в

собственных сосудах сетчатки. Однако, целесообразность использования антиоксидантов при данных патологиях не доказана, методология их применения в настоящее время не разработана. Имеются лишь отдельные, несистематизированные работы по применению преимущественно природных антиоксидантов (витамин Е, витамин С, каротиноиды).

В связи с вышесказанным, актуальной и практически значимой проблемой современной биохимии и офтальмологии является детальное изучение состояния оксидантной и антиоксидантной систем глаза при катаракте, гнойной язве роговицы и нарушении кровоснабжения сетчатки, а также разработка подходов для дифференцированного назначения антиоксидантов при данных патологиях.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором были исследованы активность и характер свободнорадикального окисления, способы его коррекции с терапевтической целью при разных типах патологических процессов – дегенеративно-дистрофическом, воспалительном и дисциркуляторном на экспериментальных моделях патологии глаза – катаракте, гнойной язве роговицы и острой окклюзии ретинальных сосудов. Были разработаны методические подходы к оценке патологического характера активации свободнорадикального окисления на экспериментальных моделях патологии глаза с использованием биохимических, клинических, морфологических, электрофизиологических и микробиологических методов исследования, доказана терапевтическая эффективность соединений с антиоксидантной активностью при разных типах патологических процессов на экспериментальных моделях патологии глаза, четко сформулированы практические рекомендации использования результатов проведенных исследований.

Объем и характер заимствованных фрагментов текста диссертации позволяют считать их законными цитатами.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне с использованием статистических методов: дисперсионный анализ (ANOVA), критерий Шапиро-Уилка, критерий множественного сравнения Ньюмена-Кейлса, критерий Крускала-Уоллиса, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, критерий Фридмана, критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони. В работе использованы современные биохимические, клинические, морфологические, электрофизиологические и микробиологические методики, адекватные цели и задачам исследования.

Научные положения, выводы и рекомендации основаны на достаточном

количестве экспериментальных исследований со статистической обработкой результатов с помощью программ программы «StatSoft Statistica 13.0» (США, номер лицензии JPZ811I521319AR25ACD-W) и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001).

Достоверность первичных материалов подтверждена их экспертной оценкой и не вызывает сомнений. Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В исследовании использован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов.

Новизна результатов проведенных исследований

Выявлена эффективная и безопасная для ткани хрусталика антиоксидантная доза 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола при инстилляции в конъюнктивальную полость в эксперименте на здоровых кроликах.

Показан патологический характер повышения активности свободнорадикального окисления в ткани хрусталика при развитии экспериментальной дикват дибромид индуцированной катаракты по результатам сопоставления формирования морфологических признаков развития заболевания с изменениями показателей свободнорадикального статуса изучаемой ткани.

Доказана антиоксидантная и терапевтическая эффективность местного применения 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола в концентрациях 0,22% и 2,2% при экспериментальной дикват дибромид индуцированной катаракте, превосходящая препараты сравнения «Офтан Катахром» и масляный раствор α -токоферола ацетата.

Показан патологический характер повышения активности свободнорадикального окисления в ткани роговицы при моделировании экспериментальной стафилококковой гнойной язвы роговицы по результатам сопоставления формирования морфологических признаков развития заболевания с изменениями показателей свободнорадикального статуса изучаемой ткани.

Установлено в ткани роговицы дозозависимое антиоксидантное действие, антимикробная и репаративная активность местного применения водного раствора лактоферрина при экспериментальной гнойной язве роговицы.

Разработана оптимальная схема местного применения водного раствора лактоферрина в комбинации с ципрофлоксацином при экспериментальной гнойной язве роговицы, заключающаяся в инстилляции в конъюнктивальную полость по 2 капли 4 раза в день раствора в концентрации 0,5 мг/мл до момента окончания формирования полноценного слоя эпителия на дне язвы.

Разработана экспериментальная модель острой окклюзии (интравазального тромбоза) магистральных ретинальных сосудов, заключающаяся во внутривенном

введении бенгальского розового и последующем фокальном освещении сосудов сетчатки белым светом, и воспроизводящая основные звенья патогенеза данной патологии: метаболическую дисфункцию нейронов сетчатки, накопление глутамата и развитие окислительного стресса.

Показан патологический характер повышения активности свободнорадикального окисления в ткани сетчатки при полученной экспериментальной модели острой окклюзии магистральных ретинальных сосудов по результатам сопоставления формирования морфологических признаков развития заболевания, электрофизиологических изменений, аминокислотного дисбаланса с изменениями показателей свободнорадикального статуса изучаемой ткани.

Доказано, что применение этилового эфира N-фенилацетил-L-пролилглицина при экспериментальном тромбозе сосудов сетчатки оказывает антиоксидантное действие, улучшает функциональное состояние нейронов, нормализует концентрацию глутамата, аспартата, ГАМК и глицина, обладает протекторным эффектом в отношении гистологической структуры сетчатки.

Практическая значимость результатов проведенных исследований

Использованные экспериментальные модели (дикват дибромид индуцированная катаракта, стафилококковая гнойная язва роговицы, фотоиндуцированный бенгальским розовым тромбоз сосудов сетчатки) могут быть рекомендованы для изучения патогенеза соответствующих заболеваний, а также для поиска новых подходов для их фармакотерапии.

Полученные экспериментальные данные позволяют рекомендовать проведение клинических исследований по оценке эффективности применения раствора антиоксиданта 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола в концентрации 2,2% в виде инстилляций по две капли три раза в день с целью замедления прогрессирования катаракты.

Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение клинических исследований по оценке эффективности применения лактоферрина в концентрации 0,5 мг/мл в виде инстилляций по 2 капли 4 раза в день в составе комплексной терапии с ципрофлоксацином для лечения язвы роговицы. Причем длительность применения лактоферрина составляет 14 дней, то есть до момента окончания формирования полноценного слоя эпителия на дне язвы, или до начала формирования рубца.

Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение клинических исследований по оценке эффективности применения препарата этилового эфира N-фенилацетил-L-пролилглицина при острой окклюзии магистральных сосудов сетчатки.

Ценность научных работ соискателя

В работе изучена активность и установлен патологический характер окислительного стресса при разных типах патологии глаза: катаракте, гнойной язве роговицы и тромбозе сосудов сетчатки.

На основании полученных результатов и особенностей патогенеза данных патологий для коррекции окислительного стресса и достижения высокого терапевтического результата подобраны соединения в эффективных и безопасных дозах, обладающие антиоксидантной активностью.

Экспериментально доказана антиоксидантная и терапевтическая эффективность применения 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола при терапии дикват дибромид индуцированной катаракты, лактоферрина – при стафилококковой гнойной язве роговицы, этилового эфира N-фенилацетил-L-пролилглицина – при тромбозе сосудов сетчатки. Стоит отметить, что протестированные вещества по биологическим эффектам не уступали препаратам сравнения (лактоферрин – ципрофлоксацину) или даже их превосходили (2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол – «Офтан Катахром» и α -токоферола ацетат, этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина – пирацетам).

Полученные результаты позволяют рекомендовать изученные соединения (2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол, лактоферрин и этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина) для разработки лекарственных препаратов и тестирования в клинической практике в комплексной терапии катаракты, гнойной язвы роговицы и тромбоза сосудов сетчатки соответственно.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация посвящена изучению свободнорадикального окисления и методов его коррекции с терапевтической целью на экспериментальных моделях часто встречающихся и имеющих высокую социальную значимость заболеваний глаза – катаракты, гнойной язвы роговицы и острого нарушения кровообращения в ретинальных сосудах, которые являют собой характерные примеры типичных патологических состояний – дегенеративно-дистрофического, воспалительного и дисциркуляторного соответственно. Она соответствует паспортам специальностей 03.01.04 – Биохимия (медицинские науки), 14.01.07 – Глазные болезни.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам диссертации опубликовано 66 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 14 – в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы

основные научные результаты диссертаций, из них 5 – в журналах, входящих в международные цитатно-аналитические базы данных, 2 патента РФ на изобретение.

1. Колесников, А.В. Подбор эффективной антиоксидантной дозы ионола для ткани хрусталика при местном инстилляционном введении его масляного раствора / А.В. Колесников. – Текст (визуальный) : непосредственный // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2006. – № 2. – С.66-68.

2. Колесников, А.В. Экспериментальное исследование антикатарактальной эффективности прямого антиоксиданта ионола / А.В. Колесников. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 1 (124). – С. 174-179.

3. Колесников, А.В. Синтетический прямой антиоксидант ионол как перспективное антикатарактальное средство / А.В. Колесников. – Текст (визуальный) : непосредственный // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – № 3. – С. 158-165.

4. Колесников, А.В. Активность перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы хрусталика при экспериментальной катаракте на фоне местного применения антиоксидантов / А.В. Колесников, О.И. Баренина, А.В. Щулькин. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. – 2013. – №5 (15). – С. 70-78.

5. Локальный и системный антиоксидантный статус при экспериментальной гнойной язве роговицы / А.В. Колесников, А.В. Щулькин, О.И. Баренина, В.И. Коноплева. – Текст (визуальный) : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 4. – С. 571-575.

6. Роль окислительного стресса в патогенезе бактериальной язвы роговицы / А.В. Щулькин, А.В. Колесников, О.И. Баренина [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – № 3. – С. 148-152. – (Соавт.: М.Н. Николаев, А.А. Никифоров).

7. Роль свободных радикалов в регенерации эпителия роговицы / А.В. Щулькин, А.В. Колесников, М.Н. Николаев, О.И. Баренина. – Текст (визуальный) : непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7-2. – С. 451-455.

8. Колесников, А.В. Свободно-радикальный статус иридоцилиарного комплекса и камерной влаги глаза при экспериментальной катаракте без лечения и на фоне местной терапии раствором ионола / А.В. Колесников. – Текст (визуальный) : непосредственный // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – № 1. – С. 101-108.

9. Колесников, А.В. Влияние антиоксидантов на выраженность окислительного стресса в хрусталике при экспериментальной катаракте / А.В.

Колесников. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 1146-1148.

10. Влияние ацетилцистеина на выраженность корнеального окислительного стресса при экспериментальной гнойной язве роговицы / А.В. Колесников, М.М. Шишкин, М.Г. Узбекиев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 79-83. – (Соавт.: А.В. Щулькин, О.И. Баренина).

11. Глутаматная эксайтотоксичность и окислительный стресс при экспериментальном тромбозе сосудов сетчатки / А.В. Колесников, А.В. Щулькин, Е.Н. Якушева [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Нейрохимия. – 2016. – Т. 33, № 2. – С. 1-5. (Соавт.: О.И. Баренина, М.Г. Узбекиев, В.С. Кудрин, П.М. Клодт, Р.У. Островская)

12. Колесников, А.В. Перспективы использования прямого антиоксиданта ионола (2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенола) для консервативного лечения катаракты / А.В. Колесников. – Текст (визуальный) : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 5. – С. 753-758.

13. Влияние ноопепта на морфологические, электрофизиологические и биохимические изменения в сетчатке при экспериментальном тромбозе ее сосудов / А.В. Колесников, А.В. Щулькин, М.В. Писклова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Нейрохимия. – 2018. – Т.35, № 1. – С. 70-76. (Соавт.: О.И. Баренина, Е.Н. Якушева, В.С. Кудрин, Р.У. Островская, М.Г. Узбекиев, М.М. Шишкин).

14. Влияние ноопепта на нейрохимические изменения в сетчатке при экспериментальном тромбозе ее сосудов / А.В. Колесников, А.В. Щулькин, О.И. Баренина [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Нейрохимия. – 2019. – Т. 36, № 1. – С. 71-77. (Соавт.: Е.Н. Якушева, В.С. Кудрин, Р.У. Островская, М.Г. Узбекиев, М.М. Шишкин).

15. Патент № 2297215 РФ, МПК А61К 31/03(2006.01), А61Р 27/12(2006.01). Антиоксидантное средство для лечения катаракты : №2005104750/15 : заявл. 2005.02.21 : опубл. 2007.04.20 / Макарова В.Г. (RU), Колесников А.В. (RU); патентообладатели: ГОУ ВПО РязГМУ МЗ РФ (RU). – Текст (визуальный) : непосредственный.

16. Патент № 2602362 Российская Федерация, МПК А61К 9/08(2006.01), А61К 38/40(2006.01), А61Р 27/02(2006.01). Способ лечения гнойной язвы роговицы: №2015141371/15: заявл. 2015.09.30: опубл. 2016.11.20 / Колесников Александр Вячеславович (RU), Щулькин Алексей Владимирович (RU), Баренина Ольга

Игоревна (RU), Якубовская Раиса Ивановна (RU), Немцова Елена Романовна (RU), Панкратов Андрей Александрович (RU), Шмаров Максим Михайлович (RU), Атауллаханов Рустам Равшанович (RU); патентообладатели: Общество с ограниченной ответственностью «Пром-Би» (RU). – Текст (визуальный): непосредственный.

Диссертация «Свободнорадикальное окисление при разных типах патологии глаза и способы его коррекции» Колесникова Александра Вячеславовича рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 03.01.04 – Биохимия, 14.01.07 – Глазные болезни.

Заключение принято на межкафедральном заседании кафедр: нормальной физиологии с курсом психофизиологии, биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО, патофизиологии, фармакологии с курсом фармации ФДПО, фармацевтической химии, глазных болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Присутствовало на заседании профессорско-преподавательского состава кафедр 13 человек. Результаты голосования: «за» - 13 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет (протокол № 1 от 16 ноября 2020 г.).

Председатель межкафедрального совещания,
заведующий кафедрой нормальной
физиологии с курсом психофизиологии
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Лапкин Михаил Михайлович

Подпись профессора Лапкина М.М. заверяю:
проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Сучков Игорь Александрович

