

«УТВЕРЖДАЮ»

**Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского
Минздрава России**

А.С. Федонников

« 1 » *сентября* 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической значимости диссертационной работы Колесникова Александра Вячеславовича на тему «Свободнорадикальное окисление при разных типах патологии глаза и способы его коррекции», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 03.01.04 – Биохимия, 14.01.07 – Глазные болезни

Актуальность темы

Нарушение зрения и слепота становятся все более распространенными заболеваниями во всем мире в результате старения населения. Недавнее исследование показало, что в 2015 году среди людей в возрасте 40 лет и старше в Соединенных Штатах 3,22 миллиона человек были инвалидами по зрению и 1,02 миллиона были слепыми. Несмотря на применение современных методов лечения глазных заболеваний эффективность терапии далека от 100%.

Благодаря анатомическим особенностям (постоянный контакт с окружающей средой, обильное кровоснабжение, высокое содержание липидов) ткани глаза подвержены воздействию свободных радикалов и чувствительны к окислительному стрессу. Поэтому одним из перспективных направлений терапии офтальмологических заболеваний является применение веществ, инактивирующих свободные радикалы, - антиоксидантов.

Однако, несмотря на патогенетическую целесообразность такого подхода, методология применения антиоксидантов при различных патологических процессах органа зрения не разработана, при тестировании единичных антиоксидантов при офтальмологической патологии были

получены противоречивые результаты, более того отсутствуют глазные лекарственных формы известных веществ.

В связи с вышеизложенным автором была поставлена цель изучить в эксперименте активность и характер свободнорадикального окисления при развитии типичных патологических процессов – дегенеративно-дистрофического, воспалительного и дисциркуляторного – на моделях заболеваний глаза – катаракты, гнойной язвы роговицы, острой окклюзии сосудов сетчатки – с разработкой обоснованной тактики применения разных типов антиоксидантных соединений в соответствии с особенностями патогенеза изучаемых патологий.

Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Работа Колесникова А.В. выполнена в соответствии с тематическим планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором в комплексном экспериментальном исследовании оценена роль свободнорадикального окисления при развитии разных типов патологий глаза и разработан индивидуальный подход применения антиоксидантов.

При этом впервые доказана антиоксидантная и терапевтическая эффективность местного применения 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола в концентрациях 0,22% и 2,2% при экспериментальной дикватдибромид индуцированной катаракте, превосходящая препараты сравнения – «ОфтанКатахром» и масляный раствор α -токоферола ацетата; разработана оптимальная схема местного применения водного раствора лактоферрина в комбинации с ципрофлоксацином при экспериментальной гнойной язве роговицы; установлено, 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.

Интересными и практически значимыми являются полученные автором данные о том, что влияние растворы лактоферрина в концентрациях от 0,5 до 5 мг/мл проявляют дозозависимое антиоксидантное действие и антимикробную активность, ускоряют заживление дефекта и предотвращают развитие осложнений. В то же время растворы в концентрациях 1,5 - 5 мг/мл нарушают последовательность развития этапов воспаления, а растворы всех изученных концентраций на этапе рубцевания способствуют чрезмерному развитию соединительной ткани.

Значимость полученных результатов для науки и практики

В ходе работы автором установлен патологический характер окислительного стресса при разных типах патологии глаза: катаракте, гнойной язве роговицы и тромбозе сосудов сетчатки.

На основании полученных результатов для коррекции окислительного стресса 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 дикватдибромид 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 – «ОфтанКатахром» 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.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах исследования: анализ литературы, обоснование степени разработанности проблемы, формулирование цели и задач, разработка дизайна исследования, проведение экспериментов, выполнение биохимических, клинических, электрофизиологических исследований, сбор материал для гистологического исследования, обработка и интерпретация полученных данных, подготовка публикаций по диссертационной работе, написание всех глав диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, проведенных в исследовании

Полученные экспериментальные данные позволяют рекомендовать проведение клинических исследований по оценке эффективности применения раствора антиоксиданта 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола, лактоферрина и этилового эфира N-фенилацетил-L-пролилглицина в комплексной терапии катаракты, инфекционных заболеваний роговицы и нарушениях кровоснабжения сосудов сетчатки.

Результаты настоящего исследования используются в образовательном процессе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России при обучении студентов, клинических ординаторов на кафедре глазных болезней, фармакологии с

курсом фармации ФДПО, биологической химии с курсом клинко-лабораторной диагностики ФДПО.

Учитывая выявленный выраженный прямой антиоксидантный эффект 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола при его местном применении (инстилляции в конъюнктивальную полость) целесообразно дальнейшее исследование данного антиоксиданта при офтальмологической патологии, сопровождающейся развитием окислительного стресса, например, при возрастной макулярной дегенерации.

На основании выявленной способности лактоферрина стимулировать регенерацию эпителия роговицы, а также оказывать выраженное антиоксидантное и антибактериальное действие целесообразно его дальнейшее изучение при других типах патологии роговицы, например, при термическом и химическом ожоге.

Выявленная способность N-фенилацетил-L-пролилглицина оказывать ретинопротекторное действие при ишемии сетчатки позволяет рекомендовать дальнейшее изучение препарата при заболеваниях, сопровождающихся гипоксией сетчатой оболочки глаза, например, при глаукоме.

Печатные работы

По теме диссертации опубликовано 66 печатных работ, из них 14 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, из них 5 – в журналах, входящих в международные цитатно-аналитические базы данных. По теме диссертации оформлено 3 рацпредложения, получено 2 патента на изобретение Российской Федерации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа написана по традиционному плану, изложена на 251 страницах компьютерной печати. Состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов исследования (глава 2), результатов исследования (глава 3), обсуждения полученных результатов (глава 4), выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, содержащего 305 источников, в том числе 85 отечественных и 220 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 59 рисунками.

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Достоверность результатов исследования доказывается представленным материалом.

Полученные результаты основаны на достаточном объеме исследований – в исследовании использован 431 кролик-самец породы Шиншилла.

Использованные методы исследования современны, информативны и соответствуют цели исследования и поставленным задачам. Адекватный выбор методик статистической обработки полученных результатов по

каждой серии экспериментов придает выводам автора высокий уровень обоснованности.

В диссертационной работе автором доказано, дифференцированное, патогенетически обоснованное применение с терапевтической целью веществ с антиоксидантной активностью в зависимости от типа офтальмологической патологии (дегенеративно-дистрофическая, воспалительная или дисциркуляторная).

Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, хорошо аргументированы. В целом, работа представляет собой завершенное диссертационное исследование, имеющее научно-практическое значение.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа написана хорошим литературным языком, легко читается, хорошо иллюстрирована и заслуживает положительной оценки. Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

Принципиальных замечаний и недостатков в содержании и оформлении не выявлено, встречаются неудачные стилистические выражения и опечатки.

В плане дискуссии возникают следующие вопросы:

1. Чем Вы руководствовались при выборе экспериментальных моделей изучаемых патологий?
2. Какими критериями Вы руководствовались при выборе исследуемых веществ?
3. Есть ли у работы практический выход?

Заключение

Диссертация Колесникова Александра Вячеславовича «Свободнорадикальное окисление при разных типах патологии глаза и способы его коррекции», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема оценки роли свободнорадикального окисления в патогенезе развития катаракты, гнойной язвы роговицы и тромбоза сосудов сетчатки, разработано обосновано дифференцированное применение с терапевтической целью веществ с антиоксидантной активностью в зависимости от типа офтальмологической патологии, что вносит значительный вклад в развитие биохимии и офтальмологии.

Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением

Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 03.01.04 – биохимия, 14.01.07 – глазные болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр биохимии и глазных болезней ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, протокол № 4 от 01 сентября 2021 года.

Доктор медицинских наук
(03.01.04 – Биохимия),
профессор,
заведующий кафедрой биохимии

Бородулин Владимир Борисович

Доктор медицинских наук
(14.00.08 – Глазные болезни),
доцент, заведующий кафедрой
глазных болезней

Каменских Татьяна Григорьевна

Подпись д.м.н., профессора В.Б. Бородулина
и д.м.н., доцента Т.Г. Каменских заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
Им. В.И. Разумовского Минздрава России
д.м.н., доцент

Липатова Татьяна Евгеньевна

« 01 » 09 2021 г.



Подписи

ЗАВЕРЯЮ:
Начальник ОК СГМУ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская обл., г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112.
Телефон: +7 (8452)-27-33-70
Факс: +7 (845-2)-51-15-34
Электронная почта: meduniv@sgmu.ru