

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, директора, заведующего лабораторией общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ НИИ Общей патологии и патофизиологии Морозова Сергея Георгиевича на диссертационную работу **Колесникова Александра Вячеславовича «Свободнорадикальное окисление при разных типах патологии глаза и способы его коррекции»** на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 03.01.04 – биохимия, 14.01.07 – глазные болезни

Актуальность темы

Окислительный стресс – типовой патологический процесс, возникающий в результате дисбаланса между продукцией свободных радикалов и их утилизацией в сторону увеличения образования. В настоящее время доказана важная роль окислительного стресса в патогенезе широкого спектра заболеваний: сердечно-сосудистых, онкологических, нейродегенеративных, бронхолегочных, в том числе и офтальмологических.

Свет проникает в каждый слой глаза, способствуя генерации большого количества активных форм кислорода. Сопутствующая патология, такая как гипергликемия, атеросклероз, повышение внутриглазного давления также может усиливать окислительный стресс. Было высказано предположение, что патология развивается там, где существует дисбаланс между генерацией активных форм кислорода и способностью организма нейтрализовать их с помощью естественных защитных механизмов, включая производство эндогенных антиоксидантов. Более глубокое понимание роли окислительного стресса в патогенезе глазных болезней необходимо при разработке потенциальных терапевтических вмешательств, которые могут замедлить прогрессирование распространенных, но приводящих к инвалидности глазных заболеваний.

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 и разработать подходы к применению разных типов антиоксидантных соединений в соответствии с особенностями патогенеза изучаемой патологии.

Таким образом, тема диссертационного исследования Колесникова А.В. является актуальной.

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

Говоря об обоснованности диссертационной работы Колесникова А.В., в первую очередь, следует обратить внимание на комплексность разработки и решения поставленных задач – работа выполнена с применением биохимических, клинических, морфологических, микробиологических и электрофизиологических методов исследования.

Выбранный дизайн исследования обеспечивает комплексный сравнительный подход и объективность полученных результатов. Данные, полученные в ходе исследования, подвергнуты адекватной статистической обработке. Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, корректно сформулированы, базируются на достоверных данных и имеют несомненное научное и практическое значение.

Дизайн исследования четко спланирован и логичен. Автором использованы методические подходы, соответствующие отечественным и международным рекомендациям. В ходе настоящего исследования изучена активность и характер свободнорадикального окисления при развитии

типичных патологических процессов, что позволило персонифицированно применять антиоксиданты в зависимости от типа патологического процесса.

Обоснованность и достоверность положений, выносимых на защиту и выводов, определяется достаточным фактическим материалом, высоким методическим уровнем проведенного исследования, информативностью использованных в работе методов исследования, корректностью методов статистической обработки данных. Использованные экспериментальные методики способны реализовать поставленные цель и задачи диссертационного исследования. Выводы логично вытекают из полученных результатов и соответствуют целям и задачам научной работы.

Таким образом, четко спланированный поэтапный дизайн исследования и использование адекватных научных методов позволили решить поставленные задачи на высоком научно-практическом уровне.

Достоверность и новизна полученных результатов

Достоверность полученных данных, выводов и рекомендаций подтверждается тем, что результаты исследования получены на сертифицированном и современном оборудовании.

Диссертационная работа была выполнена в соответствии с Российскими и международными методическими рекомендациями. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала. В качестве тест-системы использовали 431 кролика-самца породы Шиншилла. Адекватный дизайн исследования и используемые модели, а также соответствующие методы статистической обработки данных позволяют убедиться в том, что диссертационное исследование проведено автором на высоком методическом уровне.

Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на достоверных результатах исследования.

Диссертанту впервые удалось доказать патологический характер повышения активности свободнорадикального окисления в ткани хрусталика при развитии экспериментальной дикват дибромид индуцированной катаракты, в ткани роговицы при моделировании экспериментальной стафилококковой гнойной язвы роговицы, в ткани сетчатки при полученной экспериментальной модели острой окклюзии магистральных ретинальных сосудов.

Интересным и практически значимым является разработанный автором подход дифференцированного назначения антиоксидантов в зависимости от типа патологического процесса при моделировании офтальмологических заболеваний.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Работа Колесникова А.В. выполнена на современном научно-методическом уровне, а полученные результаты имеют важное значение, как в теоретическом, так и в практическом отношении.

Установлены токсические и безопасные дозы 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола при инстилляции в конъюнктивальную полость. Показано, что 2,2% и 0,22% растворы 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола оказывают выраженное антиоксидантное и антикатарактальное действие, существенно превосходящее эффект от использования препаратов сравнения – «Офтан Катахрома» и α -токоферола ацетата.

Диссертантом доказано, что 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. При этом наилучший биологический эффект при гнойной язве роговицы в составе комплексной терапии с ципрофлоксацином дает лактоферрин в концентрации 0,5 мг/мл при инстилляции в конъюнктивальную полость в течение 14 дней – до момента окончания формирования полноценного слоя эпителия на дне язвы, то есть до начала формирования рубца.

В работе также установлено, что внутривенное введение этилового эфира N-фенилацетил-L-пролилглицина снижает выраженность окислительного стресса, улучшает функциональное состояние нейронов, нормализует концентрацию глутамата, аспартата, ГАМК и глицина и уменьшает патологические морфологические изменения сетчатки.

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

Практическую значимость результатов показывает полученные автором 3 рацпредложения и 2 патента на изобретение Российской Федерации.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты могут послужить основой для рекомендации использованных экспериментальных моделей (дикват дибромид индуцированная катаракта, стафилококковая гнойная язва роговицы, фотоиндуцированный бенгальским розовым тромбоз сосудов сетчатки) для

изучения патогенеза соответствующих заболеваний, а также для поиска новых подходов для их фармакотерапии.

На основании полученных данных диссертантом рекомендуется проведение клинических исследований по оценке эффективности применения раствора антиоксиданта 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола с целью замедления прогрессирования катаракты, эффективности применения лактоферрина в составе комплексной терапии с ципрофлоксацином для лечения гнойной язвы роговицы, эффективности применения препарата этилового эфира N-фенилацетил-L-пролилглицина при острой окклюзии магистральных сосудов сетчатки.

Основные положения работы используются в учебном процессе при обучении студентов, клинических ординаторов на кафедре глазных болезней, фармакологии с курсом фармации ФДПО, биологической химии с курсом клинико-лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, оценка ее завершенности

Работы выполнена в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России.

Диссертация изложена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, глав собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа содержит 246 страниц компьютерного текста, иллюстрирована 59 рисунками и 25 таблицами. Список литературы включает 86 источников отечественной и 192 – зарубежной литературы.

Во введении обоснованно изложены вопросы актуальности проблемы, сформулированы цели и задачи исследования, четко обозначена новизна полученных результатов, их практическая значимость.

В первой главе, автор подробно описывает современное состояние изучаемой проблемы, приводится подробное описание особенностей свободнорадикальных реакций в патогенезе катаракты, гнойной язвы роговицы и тромбоза сосудов сетчатки.

Также приведена современная классификация веществ, обладающей антиоксидантной активностью и дана подробная характеристика изучаемым антиоксидантам: 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенолу, лактоферрину, этиловому эфиру N-фенилацетил-L-пролилглицину.

Во второй главе подробно описываются материалы и методы исследования, приводятся четкие схемы организации исследования, описываются применяемые вещества, методики оценки выраженности окислительного стресса, а также методы анализа эффективности терапии.

Третья глава содержит результаты собственных исследований, где подробно анализируется влияние веществ, проявляющих антиоксидантную активность, на течение экспериментальной катаракты, гнойной язвы роговицы и тромбоза сосудов сетчатки.

В четвертой главе обсуждаются полученные в ходе диссертационной работы результаты с привлечением данных отечественных и зарубежных исследователей. Автором убедительно доказаны и соотнесены с имеющимися современными научными представлениями по изучаемой проблеме положения, выносимые на защиту.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, что характеризует завершенность работы.

Автореферат диссертации достаточно полно отражает содержание и основные результаты исследования.

Результаты диссертационного исследования были представлены в виде докладов на региональных научных мероприятиях и конференциях с международным участием. По материалам диссертации опубликовано 66 работ: 14 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, включая 5 статей в изданиях, входящих в базы Web of Science и Scopus.

По теме диссертации оформлено 3 рацпредложения, получено 2 патента на изобретение Российской Федерации.

Диссертационная работа написана грамотным научным литературным языком и производит положительное впечатление. К достоинствам представленной научной работы необходимо отнести методичность и детальность изложения материала, наглядность демонстрации данных в таблицах и рисунках, логичность и последовательность формулировки выводов.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по структуре диссертации, использованным материалам и методам, изложению полученных результатов и содержанию работы нет.

Замечания не снижают достоинств работы и общего положительного впечатления от нее, а также ценности полученных результатов.

В плане научной дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы.

1. Считаете ли Вы применение антиоксидантов доминирующим направлением терапии изученной патологии?
2. Чем определился выбор представленных в работе показателей электрофизиологических методов оценки состояния зрительного анализатора?

Заключение

Диссертация Колесникова Александра Вячеславовича «Свободнорадикальное окисление при разных типах патологии глаза и способы его коррекции», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 03.01.04 – биохимия, 14.01.07 – глазные болезни является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема применения с терапевтической целью веществ с антиоксидантной активностью в зависимости от типа офтальмологической патологии (дегенеративно-дистрофическая, воспалительная или дисциркуляторная). Диссертационная работа соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), 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.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
директор, заведующий лабораторией общей и
перинатальной нейроиммунопатологии
ФГБНУ «НИИОПП»»



Морозов Сергей Георгиевич

07 сентября 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
(ФГБНУ «НИИОПП»)

Адрес: 125315, Москва, Балтийская, 8

Телефон (499) 151-17-56, факс (495) 601-23-66

Электронная почта: niiorp@mail.ru