

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.072.14
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК
аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 13.12.2018 г. № 5

О присуждении Халимову Азату Рашидовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Молекулярные и клеточные механизмы ультрафиолетового сшивания роговицы» по специальностям: 03.01.02 – биофизика, 14.03.03 – патологическая физиология принята к защите 06.09.2018г. протокол № 4 диссертационным советом Д 208.072.14 на базе Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ № 1135/нк от 23.09.2015 г.), адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Халимов Азат Рашидович, 1966 года рождения, в 1988 году окончил с отличием фармацевтический факультет Башкирского государственного медицинского института им. XV-летия ВЛКСМ по специальности фармация.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук по теме «Изучение механизмов стресс-протекторного действия бромантана и хлодантана» по специальностям: 03.00.04 – биохимия, 14.00.25 – фармакология защитил в 1997 году в диссертационном совете Д084.35.01 на базе Башкирского государственного медицинского университета.

С 2000 по 2006 годы работал в экспериментально-морфологической лаборатории Уфимского НИИ глазных болезней на должности старшего научного сотрудника. С 2006г. по настоящее время является руководителем научно-производственного отдела государственного бюджетного учреждения «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан».

Диссертация выполнена в государственном бюджетном учреждении «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан».

Научные консультанты:

Бикбов Мухаррам Мухтарамович – доктор медицинских наук, профессор, директор государственного бюджетного учреждения «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан».

Дроздова Галина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Официальные оппоненты:

Темнов Андрей Александрович – доктор медицинских наук, заместитель заведующего лабораторией специальных клеточных технологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский физико-технический институт (государственный университет)».

Светлова Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, доцент профессор кафедры офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Анисимов Сергей Игоревич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры глазных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оппонентами даны положительные отзывы на диссертацию. У оппонентов Светловой О.В. и Анасимова С.И. есть вопросы к диссертанту.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном Борзенком Сергеем Анатольевичем доктором медицинских наук, профессором, заведующим Центром фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем (протокол №3 от 16.10.2018г.) отметила, что диссертационная работа Халимова Азата Рашидовича на тему: «Молекулярные и клеточные механизмы ультрафиолетового сшивания роговицы» по специальностям: 03.01.02 – биофизика, 14.03.03 – патологическая физиология является законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований, разработок и внедрений осуществлено решение важной научной проблемы современной медицины и биологии – изучен ряд механизмов ультрафиолетового сшивания роговицы глаза, обоснована необходимость дифференцированного подхода к применению растворов рибофлавина при проведении процедуры ультрафиолетового кросслинкинга. Разработанные теоретические положения и практические рекомендации позволяют квалифицировать работу как значимое достижение в области биофизики, патологической физиологии, биологии, офтальмологии, позволяющее привлечь внимание исследователей и практических специалистов к выявленным кросслинкинг-индуцированным биометрическим и биомеханическим особенностям роговицы, установленным

биохимическим, иммунным, морфологическим, в том числе ультраструктурным, интракорнеальным изменениям. По общему содержанию представленных материалов, их актуальности, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости, объему авторских исследований, методическому уровню, степени внедрения и практическим рекомендациям диссертация Халимова Азата Рашидовича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842, постановлением Правительства РФ N 335 от 21 апреля 2016 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему искомой степени по специальностям 03.01.02 - биофизика и 14.03.03 - патологическая физиология.

Соискателем опубликовано 54 работы по теме диссертации, в том числе 19 статей в научных журналах, 17 из которых входят в перечень ВАК, 35 тезисов материалов конференций и 1 монография, получено 14 патентов РФ на изобретения и полезные модели.

Публикации посвящены вопросам экспериментальной и клинической апробации разработанных растворов рибофлавина, изучения эффективности диффузии фотосенсибилизатора в строму роговицы, оценки влияния растворов для ультрафиолетового сшивания на изменение биометрических параметров роговицы, изменения биомеханических параметров роговицы после проведенного ультрафиолетового воздействия, исследованию закономерностей изменения местных и системных уровней цитокинов в различные сроки после ультрафиолетового кросслинкинга роговицы у пациентов с кератоконусом. Общий объем публикаций составил 9,9 печатных листов и содержит 91% авторского вклада.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Халимов, А.Р. Динамика локальных уровней трансформирующего фактора роста β у пациентов с дегенеративными заболеваниями роговицы при ультрафиолетовом кросслинкинге коллагена / М.М. Бикбов, Н.Е. Шевчук, А.Р.

Халимов // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7 (16), № 4. – С. 372-376.

2. Новые медицинские изделия в фототерапии заболеваний роговицы Г.А. Дроздова, М.М. Бикбов, А.Р. Халимов [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2015. – № 1. – С. 94-101.

3. Влияние стандартного и трансэпителиального УФ сшивания роговицы на динамику системного и локального уровня цитокинов у пациентов с кератоконусом / А.Р. Халимов, М.М. Бикбов, Г.А. Дроздова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т. 10 (19), № 1. – С. 65-72.

4. Халимов, А.Р.. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы / М.М. Бикбов, А.Р. Халимов, Э.Л. Усубов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 71, № 3. – С. 224-232.

5. Результаты ex vivo исследования нового офтальмологического средства для рибофлавин-УФ-А индуцированного сшивания коллагена тонких роговиц / А.Р. Халимов, В.А. Катаев, Г.А. Дроздова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 2. – С. 30-32.

6. Топографическая локализация демаркационной линии после УФ-кросслинкинга роговицы при прогрессирующем кератоконусе / М.М. Бикбов, В.К. Суркова, А.Р. Халимов [и др.] // Офтальмология. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 32-37.

7. Халимов, А.Р. Влияние ультрафиолетового кросслинкинга на биомеханику роговицы / М.М. Бикбов, А.Р. Халимов // Российский журнал биомеханики. – 2018. – № 2. – С. 148-153.

На автореферат поступили отзывы от:

доктора биологических наук Архипова Владимира Ивановича, главного научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук (ИТЭБ).

Отзыв на автореферат диссертации содержит оценку актуальности исследования, научной и практической значимости полученных результатов.

Отмечается, что достоинством работы является её междисциплинарный характер, широкое использование методов биофизики, биологической химии, морфологии, иммунологии, что позволило получить совокупность новых фактов и предложить оригинальную концепцию формирования ультрафиолет-рибофлавин-индуцированной трансформации роговицы с развитием дисбаланса ряда метаболических процессов. Результаты исследования имеют широкое внедрение в сферах образовательной и клинической медицины. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит;

доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Республики Северная Осетия-Алания, Джиева Инала Германовича, заведующего кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В отзыве на автореферат дана высокая оценка актуальности исследования, научной и практической значимости полученных результатов. В отзыве отмечается, что диссертация является законченным научно-квалификационным трудом, содержит новое решение проблемы исследования патогенетических последствий процедуры ультрафиолетового сшивания роговицы глаза. Автором обосновывается персонализированный подход к проведению ультрафиолетового кросслинкинга на основе внедрения разработанных оригинальных медицинских изделий. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит;

доктора медицинских наук, Ермолаева Алексея Павловича, ведущего научного сотрудника отдела глаукомы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности исследования, научной и практической значимости полученных результатов. В отзыве указывается, что диссертационная работа охватывает фундаментальные вопросы морфофункциональных, иммунологических и биохимических

изменений в роговице, возникающих в результате воздействия ультрафиолетового излучения на орган зрения, в том числе при проведении ультрафиолетового сшивания с фотосенсибилизатором. Проведенные исследования вносят вклад в решение важных проблем патофизиологии, биофизики и офтальмологии. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит;

доктора биологических наук, профессора Зуевой Марины Владимировны, руководителя лаборатории клинической физиологии зрения Федерального государственного бюджетного учреждения «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв на автореферат диссертации содержит оценку актуальности исследования, научной и практической значимости полученных результатов. Отмечено, что диссертационная работа представляет собой фундаментальный труд, посвященный установлению новых патофизиологических механизмов формирования кросслинкинг-индуцированных изменений в роговице, и вносит существенный вклад в решение важных проблем, стоящих перед отечественной патофизиологией, биофизикой и офтальмологией. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит;

доктора биологических наук, профессора Мироновой Эмили Михайловны, главного научного сотрудника отдела клинических исследований Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности исследования, научной и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа является законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании самостоятельно выполненных исследований, изучены механизмы реализации посткросслинкинг-индуцированной трансформации роговицы. И предложены способы рациональной фототерапии

кератозктазий на основе применения оригинальных растворов для ультрафиолетового сшивания роговичного коллагена. Совокупность представленных данных работы можно квалифицировать, как значимое научное достижение, направленное на решение важной медико-социальной проблемы. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается наличием публикаций в рецензируемых журналах по тематике, представленной к защите диссертации, выбор ведущей организации – широко известными достижениями в области патологии роговицы глаза и наличием публикаций по данной проблеме в рецензируемых журналах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- установлен ряд особенностей ультрафиолетового (УФ) сшивания (кросслинкинга) роговицы на основе оценки биометрических, биомеханических, морфологических, биохимических и иммунных изменений, выявленных в различных экспериментальных моделях;

- разработаны, экспериментально апробированы и внедрены новые офтальмологические средства с рибофлавином для ультрафиолетового кросслинкинга роговицы, оказывающие фотосенсибилизирующее действие;

- предложено решение проблемы насыщения стромы рибофлавином за счет оптимальной дезэпителизации роговицы, улучшающей диффузию фотосенсибилизатора, что позволяет повысить эффективность УФ кросслинкинга и обеспечивает безопасность для интраокулярных структур глаза от вероятного повреждающего воздействия ультрафиолетового излучения;

- обоснована необходимость дифференцированного подхода к применению разработанных рибофлавинсодержащих растворов при проведении УФ сшивания роговицы, базирующегося на результатах динамического

наблюдения за линейными параметрами роговой оболочки в процессе применения растворов;

– выявлено усиление процессов свободно-радикального окисления и повышение образования продуктов перекисного окисления липидов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, в интраокулярных тканях животных на фоне ослабления системы антиоксидантной защиты, вызванных воздействием УФ излучения (370 нм, 3 мВт/см², 30 минут) на роговицу и в меньшей степени проведением УФ кросслинкинга с рибофлавином;

– установлен выраженный патологический характер изменений роговицы животных после УФ воздействия (3 мВт/см², 30 мин), при котором отмечалась тотальная гибель кератоцитов с повреждением эндотелиального слоя клеток и дальнейшей утратой нативной структуры роговой оболочки. Выявлено, что патоморфологические изменения в роговице при ее УФ облучении могут быть также обусловлены недостатком рибофлавина в строме. Восстановление архитектоники оптической после УФ сшивания с растворами рибофлавина отмечено на 90 сутки наблюдений;

– получены новые данные об ультраструктурной организации коллагеновых волокон передних и средних слоев корнеальной стромы крыс, проявляющиеся в увеличении диаметра фибрилл и снижении плотности фибриллярной упаковки после УФ сшивания роговицы. Показано, что восстановление исходной последовательности коллагеновых фибрилл происходило на 90 сут эксперимента;

– выявлена степень иммунного реагирования главной особенностью которого является отсутствие значимых воспалительных реакций в тканях глаза. Изменения иммунного статуса в виде повышения уровней IL-1 β , трансформирующих факторов роста β 1 и - β 2 в слезе в раннем послеоперационном периоде носят транзиторный характер и связаны, преимущественно, с травмирующим воздействием дезэпителизации при выполнении процедуры стандартного кросслинкинга. При этом УФ кросслинкинг не вызывает значимых системных изменений.

– дана оценка состоянию антиоксидантного статуса слезы и сыворотки крови пациентов с кератоконусом в различные сроки после УФ кросслинкинга роговицы. Установлено, что ультрафиолетовое сшивание роговицы с рибофлавином приводит к временному (до 14 сут) ослаблению локальной системы антиоксидантной защиты в раннем послеоперационном периоде и не вызывает системных изменений.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что результаты исследования, свидетельствующие об особенностях трансформации роговицы при УФ воздействии на нее (включая рибофлавин-ультрафиолет-индуцированное сшивание), представляют собой научную основу для разработки перспективных путей и оригинальных подходов к коррекции дисбаланса процессов свободно-радикального окисления, про- и антиоксидантной систем, цитокинового статуса.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

– разработаны, зарегистрированы и внедрены в клиническую практику новые медицинские изделия для УФ сшивания роговицы, экспериментально подтверждена их эффективность и безопасность, предложены практические рекомендации по применению: устройства офтальмологического для ультрафиолетового облучения роговицы глаза «УФалинк» (регистрационное удостоверение №ФСР 2009/05489) и протектора роговицы «Декстралинк» (регистрационное удостоверение №ФСР 2010/09071). Указанные медицинские изделия применяются более чем в 120 клиниках Российской Федерации;

– ряд положений диссертационной работы внедрены в учебный процесс на курсах повышения квалификации врачей в научно-образовательном отделе ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», на кафедрах нормальной физиологии, медицинской физики с курсом информатики и патологической физиологии

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема экспериментальных данных. В работе использованы современные методы исследования и обработки информации, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы, научно обоснованы и являются прямым следствием результатов проведенных автором исследований. Оригинальность работы согласно системе «Антиплагиат» составляет 90,1%.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения научно-исследовательских работ: сборе, обработке, анализе и систематизации результатов экспериментальных и клинических исследований, подготовке и написании научных статей по теме диссертации. Автором лично представлены основные результаты работы на 17 отечественных и международных научно-практических конференциях и конгрессах.

Диссертация Халимова Азат Рашидовича полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 13 декабря 2018 года диссертационный совет принял решение присудить Халимову Азату Рашидовичу ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 29 человек, из них 8 докторов наук по специальности 03.01.02 – биофизика, 5

докторов наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 37 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 20, против присуждения ученой степени - 9, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета,
доктор биологических наук,
профессор



Кузнецов Дмитрий Анатольевич

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор



Кягова Алла Анатольевна

17.12.2018 г.

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ ФГБОУ ВО РНИМУ

