

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Темнова Андрея Александровича

о диссертации Халимова Азат Рашидовича

на тему: «МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО СШИВАНИЯ РОГОВИЦЫ», представленной на
соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности
03.01.02 – биофизика

14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы исследования

В диссертационном исследовании Халимова Азат Рашидовича приводятся данные, посвященные изучению молекулярных механизмов воздействия УФ излучения на клеточные и субклеточные элементы роговицы глаза, как при изолированном облучении, так и при проведении операции кросслинкинга.

Актуальность данной работы обусловлена тем, что деструкция коллагена роговицы, приводящая к развитию кератоконуса, в зависимости от стадии и характера течения зачастую требует проведения радикальной хирургической операции с пересадкой донорской роговицы.

Одним из эффективных методов лечения кератоконуса является роговичный УФ кросслинкинг роговицы, включающий в себя использование раствора фотосенсибилизатора (рибофлавина) и последующее облучение УФ-лучами. Эта процедура позволяет укрепить роговицу, повысить ее устойчивость к механической деформации.

Однако, несмотря на проведенную доклиническую и клиническую апробацию данного метода лечения молекулярные механизмы взаимодействия коллагена, фотосенсибилизатора и УФ остаются до конца не ясны.

Так же при проведении данной операции необходимо учитывать индивидуальные биохимические, физиологические и анатомические

особенности пациента с целью достижения максимального клинического эффекта.

Другим важнейшим условием при проведении таких операций является соблюдения безопасной дозы УФ облучения, приводящего к биохимической модификации коллагеновых волокон. При этом процесс образования активных форм кислорода и развитие местной воспалительной реакции при проведении кросслинкинга является мало изученной областью, требующей дальнейших исследований.

Все выше перечисленное и определяет актуальность и практическую значимость данного исследования.

Работа является завершенным фундаментальным трудом, который написан хорошим научным языком по традиционной схеме, содержит большое количество цветных иллюстраций высокого качества, схем, графиков и таблиц. Автором проведен глубокий критический анализ изучаемой проблемы, рассмотрен и проанализирован широкий спектр существующих подходов по ее исследованию. В работе использованы современные молекулярно-биологические, электронномикроскопические и морфологические методы исследования. Диссертационная работа изложена на 280 страницах машинописного текста, включает 33 таблицы, 71 рисунок и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, 4-х глав результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы. Библиография содержит 451 источник российской и зарубежной литературы.

Оценка научной новизны и ценности полученных результатов

Научная новизна диссертации заключается в том, что в ходе исследования реакции ткани роговицы на УФ воздействие в сочетании с сенситизатором с помощью современных методов впервые на основе оценки биометрических, биомеханических, морфологических, биохимических и иммунных изменений были установлены механизмы УФ

сшивания роговицы с подтверждением выявленных изменений на животных разных видов.

Доказана связь между физиологическими показателями роговицы и площадью корнеальной дезэпителизации.

На основе данных об изменении биометрических и биомеханических показателей роговицы научно обоснован дифференцированный подход к применению рибофлавина при УФ кросслинкинге роговицы.

Доказана возможность усиления процессов ПОЛ в тканях глаза при проведении УФ кросслинкинга на фоне снижения активности антиоксидантной системы.

Получены новые данные об патофизиологических механизмах реакции ткани глаза лабораторных животных (изменение диаметра фибрилл и плотности фибриллярной упаковки) после УФ воздействия.

Получены новые научные данные, позволяющие в динамике оценить патофизиологические изменения стромы роговицы животных после УФ воздействия и УФ сшивания с растворами рибофлавина как на стадии повреждения, так и в восстановительный период.

В работе была впервые изучена реакция иммунной системы на УФ повреждение и степень выраженности воспалительной реакции сопоставлена с изменением локального антиоксидантного статуса и морфологическими данными.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Данные изложенные в диссертации, находится на высоком научном уровне. Это обусловлено глубоким анализом достижений исследователей, занимавшихся этой проблемой, обширной эмпирической базой данных, использованием оригинальных подходов изучения процесса образования активных форм кислорода в роговице глаза, обстоятельным и критическим анализом полученных результатов и адекватными статистическими методами обработки данных.

В работе был проведен полный цикл исследований, включающий в себя эксперименты по оценке эффективности и безопасности. Были проанализированы данные, полученные от 96 крыс-самцов линии Вистар и 164 кроликов породы «Шиншилла», 360 свиных глаз. Токсикологические испытания проведены на 45 морских свинках альбиносах и 80 мышам-самцах.

Таким образом, достоверность полученных результатов и обоснованность сделанных выводов не вызывает сомнения.

Научные положения и выводы диссертации аргументированы и достоверны, наиболее важная часть, которых внедрена в медицинскую практику.

Основные положения диссертации изложены в 54 работах, в том числе 19 статей в журналах, входящих в перечень, утверждённый ВАК при Министерстве образования и науки РФ; получено 14 патентов РФ на изобретения и полезные модели; издана 1 монография.

Научно-практическая значимость

Диссертация Халимова Азат Рашидовича является фундаментальным исследованием, результаты которого вносят значимый вклад в решение ряда актуальных проблем патологической физиологии и поднимают на новый качественный уровень знания тех ее разделов, которые занимаются изучением механизмов регенерации ткани в ответ на патологическое воздействие высокоэнергетического УФ облучения. Полученные результаты исследования представляют научную основу для разработки новых перспективных фармакологических препаратов, корректирующих негативные последствия процессов свободно-радикального окисления и воздействующих на антиоксидантные системы организма.

Значимым результатом проведенного исследования является разработка научно-технической документации на протекторы роговицы «Декстралинк» и «Риболинк». На основе полученных результатов была

доказана не только клиническая эффективность разработанных препаратов, но и подтверждена их безопасность.

Личный вклад соискателя заключался в планировании и проведении исследования, статистической обработке, обобщении и анализе полученных результатов, подготовке публикаций. Соискателем самостоятельно проработана современная отечественная и зарубежная литература по теме диссертации. Автором лично проведены все исследования, подготовлен экспериментальный материал, самостоятельно произведен микроскопический и морфометрический анализ полученных гистологических препаратов, выполнены иммунологические и биохимические наблюдения, подготовлены публикации и доклады.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

Заключение

Диссертация Халимова Азат Рашидовича «МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО СШИВАНИЯ РОГОВИЦЫ» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в офтальмологии и патологической физиологии, а именно тех разделов, которые изучают молекулярные и клеточные механизмы реакции тканей на воздействие патологических агентов. Результаты исследования имеют важное теоретическое и практическое значение для офтальмологии, цитологии, гистологии и клеточной биологии, регенеративной медицины.

По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Халимова А.Р. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 с изменениями в

редакции Постановлений от 21 апреля 2016 г. №335 и от 02 августа 2016 г. №748), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика, 14.03.03 – патологическая физиология.

Доктор медицинских наук по специальности
14.03.03 – патологическая физиология,
14.00.41 – трансплантология и искусственные органы
Зам. зав. лабораторией специальных клеточных
технологий Московского физико-технического
института (государственный университет)



Темнов Андрей Александрович

16.11.2018г.

Подпись Темнова А.А. заверяю

Ученый секретарь МФТИ к.ф.м.н.



Скалько Ю.И.