

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора
по научной работе ФГАУ «НМИЦ
«МНТК «Микрохирургия глаза»

им. акад. С.Н. Федорова»

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Б.Э. Малюгин



12 » 11 2018 г

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Халимова Азата Рашидовича на тему: «Молекулярные и клеточные механизмы ультрафиолетового сшивания роговицы», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 03.01.02 – биофизика и 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы диссертации

Изучение особенностей развития и коррекции дистрофических процессов в роговице глаза является актуальной медико-биологической проблемой. Значимость подобных исследований продиктована прогрессирующим характером течения таких заболеваний и неуклонным ростом их числа, в частности, среди молодого трудоспособного населения. В настоящее время в лечении дегенеративных заболеваний роговой оболочки широкое применение получил метод ультрафиолетового (УФ) сшивания (кросслинкинга) роговицы. Укрепляющий эффект роговицы после выполнения такой процедуры основан на образовании новых внутри- и межфибриллярных связей коллагена при инициации свободно-радикальных процессов, активируемых УФ излучением в присутствии рибофлавина (Wollensak G. et al., 2003).

Несмотря на то, что УФ кросслинкинг получил широкое распространение, к настоящему времени недостаточно изучены механизмы патофизиологических процессов, протекающих в тканях глаза при сшивании роговицы и воздействии ультрафиолета. Имеющиеся протоколы УФ кросслинкинга требуют подтверждения обоснованности их применения в каждом клиническом случае в соответствии с критериями безопасности и эффективности, основанными на новых сведениях об оптимальном дозировании ультрафиолета и выборе адекватных растворов для УФ сенсibilизации и протекции роговицы. В частности, к настоящему времени мало изучены способы оценки активности свободно-радикальных процессов в роговице, происходящих после УФ кросслинкинга, особенности изменения локального и системного цитокинового и антиоксидантного статуса человека. Также требуют обобщения патофизиологические аспекты ультрафиолетового воздействия на орган зрения и организм в целом. Сохраняется необходимость поиска, разработки и внедрения доступных отечественных медицинских изделий для УФ кросслинкинга роговицы.

Научная новизна

В ходе диссертационного исследования автором установлен ряд важных особенностей процесса ультрафиолетового кросслинкинга роговицы на основе оценки биомеханических, биометрических, морфологических, ультраструктурных, биохимических и иммунных изменений, выявленных на различных экспериментальных моделях.

Показано, что степень проницаемости и динамика интраокулярного содержания рибофлавина в роговице и влаге передней камеры глаза лабораторных животных обусловлены как составом разработанных офтальмологических растворов, так и площадью корнеальной дезэпителизации. Автором обоснована необходимость дифференцированного подхода к применению рибофлавинсодержащих растворов при проведении УФ кросслинкинга роговицы.

Методами хемилюминесценции выявлено усиление процессов свободно-радикального окисления и исследованы изменения метаболизма продуктов перекисного окисления липидов на фоне ослабления системы антиоксидантной защиты при воздействии УФ излучения.

Получены новые данные об ультраструктурной организации коллагеновых волокон передних и средних слоев корнеальной стромы экспериментальных животных. По данным конфокальной прижизненной микроскопии, выявлены морфологические особенности роговицы животных после УФ воздействия и УФ сшивания с растворами рибофлавина.

Исследованы степень общего и локального иммунного реагирования и изменения антиоксидантного статуса в различные сроки после УФ кросслинкинга роговицы у пациентов с кератоконусом.

Научно-практическая значимость

Полученные в диссертационном исследовании результаты имеют большое значение для науки и практики. Результаты работы, представленные автором, свидетельствуют о многофакторном характере формирования механизмов ультрафиолет-, кросслинкингиндуцированной трансформации роговицы, что представляет научную основу для разработки перспективных путей и оригинальных подходов к коррекции дисбаланса процессов свободно-радикального окисления, про- и антиоксидантной систем, цитокинового статуса.

Обоснован дифференцированный подход к использованию рибофлавинсодержащих растворов при проведении УФ кросслинкинга роговицы, предложены практические рекомендации по их применению. Автором разработаны, зарегистрированы и внедрены в клиническую практику новые медицинские изделия для УФ кросслинкинга – протектор роговицы «Декстралинк» (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09071 от 24.10.2016) и устройство офтальмологическое для УФ облучения роговицы «УФалинк» (регистрационное удостоверение № ФСР 2009/05489 от 24.10.2016).

Результаты исследований использованы в процессе подготовки научно-технической документации и испытаний протектора роговицы «Риболинк».

Личный вклад автора

В диссертации отражено непосредственное участие автора на всех этапах выполнения настоящей работы. Соискатель лично осуществлял сбор, обработку и систематизацию экспериментального и клинического материала, подготовку публикаций по выполненной работе, написание и оформление рукописи.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Положения, выносимые на защиту, практические рекомендации и выводы четко обоснованы в тексте диссертации и базируются на достаточном объеме выборок исследований животных и наблюдений пациентов, высоком качестве статистического анализа данных. Эксперименты выполнены на 96 крысах, 164 кроликах и 360 свиных глазах. Состояние животных было подтверждено сертификатами качества и здоровья, выданными поставщиком. В клинические наблюдения включены 92 пациента с кератоконусом I-II стадии, у которых исследовалась слезная жидкость и кровь после стандартного и трансэпителиального УФ кросслинкинга роговицы. При этом группу контроля составили 42 практически здоровых добровольца. Воспроизведение экспериментальных моделей, проведение биохимических, биофизических, иммунологических, морфологических и электронно-микроскопических исследований осуществлялось соискателем на оборудовании, зарегистрированном в установленном порядке и сертифицированном для данного вида работ. Применялись методы статистической обработки, полностью соответствующие поставленным задачам, полученные автором данные достоверны и аргументированы. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из представленных результатов работы.

Структура и объем диссертации

Работа написана в традиционном стиле, материал диссертации изложен на 280 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 4-х глав результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, дальнейших перспектив разработки темы, приложения и списка литературы. Библиографический указатель содержит 451 источник российской и зарубежной литературы. Работа иллюстрирована 71 рисунком, включает 33 таблицы.

Диссертация имеет научный стиль изложения, представлена в доступной форме, что свидетельствует об исследовательской зрелости автора, его умении решать поставленные научные задачи, формулировать обоснованные выводы. В работе успешно решены вопросы исследования многофакторных изменений роговицы при ультрафиолетовом воздействии на нее, в т.ч. с различными растворами рибофлавина.

Выводы и практические рекомендации научно обоснованы, соответствуют задачам диссертационной работы и опираются на достаточный для исследования фактический материал. В работе использованы современные методы сбора, анализа и статистической обработки материала, что дает основание считать результаты исследования и выводы, полученные на основании этих результатов, заслуживающими доверия.

Принципиальных замечаний, которые могли бы снизить общую положительную оценку работы, нет.

Количество печатных работ, в т.ч. в изданиях, рекомендованных ВАК

По теме диссертации опубликовано 54 работы, в том числе 19 статей в изданиях, рекомендованных ВАК. Автором получено 14 патентов РФ на изобретения и полезные модели, издана 1 монография.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы диссертации Халимова А.Р. могут быть рекомендованы для использования в клинической практике у пациентов с кератоконусом при проведении процедуры ультрафиолетового кросслинкинга роговицы. Полученные автором сведения 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 медицинской физики с курсом информатики, нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Результаты исследований использованы в процессе разработки научно-технической документации на протекторы роговицы «Декстралинк» и «Риболинк», устройство офтальмологическое «УФалинк».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Халимова Азата Рашидовича «Молекулярные и клеточные механизмы ультрафиолетового сшивания роговицы», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 03.01.02 – биофизика и 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 УФ 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 порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, постановлением Правительства РФ №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.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Халимова А.Р. обсужден и одобрен на заседании Ученого совета Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол № 3 от «16» октября 2018 г.

Заведующий Центром фундаментальных
и прикладных медико-биологических проблем
ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, академик РАЕН

С.А. Борзенок

Отзыв «Заверяю»

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук



И.А. Мушкова

*Подписи Борзенка С.А. и Мушковой И.А.
установлены.
Специальный штамп по кадрам ВУТТ Бориса Рашидовича.*