

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации Дроздовой Елены Александровны на диссертационную работу Пономарева Вячеслава Олеговича на тему: «Лечение бактериальных инфекций глаза с помощью конъюгатов на основе наночастиц (квантовых точек)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.5. Офтальмология; 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования

Внутриглазные инфекции представляют собой серьезную угрозу для зрения и могут привести к значительным последствиям, вплоть до полной потери глазного яблока. Инфекционный процесс может локализоваться, как в переднем (кератиты и язвы роговицы), так и в заднем отделе глазного яблока (эндофтальмит). Лечение внутриглазных инфекций требует быстрого и точного диагноза, а также агрессивной и целенаправленной антибактериальной терапии.

Однако эффективность лечения бактериальных инфекционных заболеваний глаза за последние годы значительно снижается, что обусловлено формированием резистентности бактерий к антибактериальным препаратам, в результате их чрезмерного и нерационального использования. К наиболее значимым резистентным микроорганизмам в развитии глазных инфекций относятся некоторые штаммы стафилококка, синегнойная палочка и ряд других. Помимо устойчивости к определенному классу антибиотиков в популяции увеличивается частота встречаемости патогенной флоры с множественной лекарственной устойчивостью, которая занимает от 3 до 5% в структуре заболеваемости инфекционно-воспалительной патологии переднего

сегмента глаза и до 20% в структуре инфекций заднего сегмента. Это диктует необходимость продолжения исследования и разработки новых методов лечения пациентов с внутриглазными инфекциями. В то же время, существующие организационно-правовые и экономические барьеры препятствуют разработке и внедрению новых классов антибактериальных препаратов в реальной клинической практике. В этой связи альтернативные подходы к лечению могут способствовать более эффективной борьбе с проблемой резистентности микроорганизмов в лечении внутриглазных бактериальных инфекций.

Одним из возможных путей решения данной проблемы может стать применение квантовых точек, которые представляют собой наноразмерные полупроводниковые кристаллы с уникальными оптическими и электронными свойствами. Известно, что квантовые точки могут оказывать антибактериальное действие через несколько механизмов: фотосенсибилизация и генерация активных форм кислорода, разрушающих бактериальные клетки; термотерапия и прямое взаимодействие с бактериальными клетками, включая повреждение клеточных мембран и генерацию активных форм кислорода.

Исследование применения квантовых точек (наночастиц) в офтальмологии в настоящее время является уникальным. Представляет интерес возможность проникновения квантовых точек через внутриглазные барьеры, их безопасность для внутриглазных тканей и эффективность подавления бактериальной инфекции. Помимо изолированного применения, интерес представляет также использование конъюгатов на основе наночастиц, имеющих физический компонент воздействия на возбудителя, сочетающееся с химическим механизмом антибактериальной эрадикации. Данная комбинация, в перспективе может решить два основных проблемных аспекта – приспособляемость микробов и их мутационные изменения, а также создание нового класса высокоэффективных и экономически оправданных

соединений, позволяющий получать высокие анатомические и функциональные результаты лечения бактериальных инфекций глаза.

В этой связи, диссертационное исследование Пономарева В.О., посвященное разработке технологии лечения лекарственно резистентных бактериальных инфекций глаза с использованием конъюгатов на основе наночастиц, имеет чрезвычайную актуальность, позволяя сформировать принципиальное новое направление лечения бактериальных инфекций глаза.

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

Все научные положения диссертации Пономарева В.О. четко сформулированы, аргументированы, соответствуют целям и задачам работы. Они базируются на результатах фундаментальных, экспериментальных, лабораторных, доклинических и фармакоэкономических исследований. Особое внимание уделено фундаментальному аспекту диссертационного исследования, в котором автор обосновывает не только научно-прикладные аспекты применения наночастиц в лечении инфекционных заболеваний, но также уделяет особую роль исследованиям, посвященным физическим, биологическим, химическим и фармакологическим аспектам взаимодействия квантовых точек с различными субстратами: бактериальная клетка, биологическое окружение.

Несомненно, достоинством работы является применение высокоспециализированного междисциплинарного экспертного оборудования, лабораторных методов исследования, а также современных диагностических методик, таких как электронная микроскопия, лабораторные методы идентификации возбудителей инфекции, оптическая когерентная томография, электрофизиологические методы исследования, методы цитологической диагностики и гистоморфологические исследования. Все это безусловно подчеркивает широкую эрудицию автора, междисциплинарный

характер работы, а также повышает степень достоверности полученных результатов и выводов диссертационной работы.

Работа проведена на достаточном клиническом материале, ретроспективный этап исследования включает группу в более 2000 медицинских карт, а экспериментальная группа составляет более 200 лабораторных животных. Полученные результаты обработаны с помощью современных методов статистики, а также посредством оригинальной методики математического анализа, значительно повышая достоверность полученных результатов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В работе Пономарева В.О. впервые всесторонне исследованы и определены характеристики и свойства квантовых точек, а также конъюгатов на их основе необходимые для использования в офтальмологической практике. Автором изучены фундаментальные принципы и механизмы антиинфекционной активности квантовых точек и их конъюгатов с применяемыми в офтальмологии антибактериальными препаратами в отношении возбудителей бактериальных инфекций глаза. Также, впервые исследован *in vitro* спектр антиинфекционной активности квантовых точек и конъюгатов на их основе в отношении антибиотикочувствительных и резистентных внутрибольничных и амбулаторных штаммов возбудителей бактериальных инфекций глаза в условиях фотовозбуждения и без. Предложена и доклинически исследована новая, разработанная автором, технология лечения антибиотикорезистентных бактериальных инфекций глаза. Изучена клеточная, тканевая, анатомическая и функциональная безопасность офтальмологического использования новой технологии лечения антибиотикорезистентных бактериальных инфекций глазного яблока у лабораторных животных. Сформированы требования для разработки лекарственного препарата, определены пути фармакотерапии с проведением

фармако-экономический анализа в составе новой технологии лечения антибиотикорезистентных бактериальных инфекций глазного яблока.

Комплекс фундаментальных, научных и прикладных данных, полученных в результате исследований Пономарева В.О. открывает новое направление в лечении инфекционных заболеваний глаза, а также формирует основу будущих исследований в данной области.

Оформление диссертационной работы и оценка ее содержания

Объем работы полностью удовлетворяет требованиям к диссертации на соискание ученой степени доктора наук.

Диссертация изложена на 347 страницах компьютерного текста, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 6 глав результатов собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Текст диссертации иллюстрирован 134 рисунками и 57 таблицами. Библиографический указатель содержит 266 публикаций, из них 38 отечественных и 228 зарубежных источников.

Цель работы соответствует характеру исследовательской работы. Количество и содержание задач полностью удовлетворяет поставленной цели диссертации и в полной мере раскрывает суть проведенного исследования.

Во введении диссертационной работы отражена актуальность выбранной темы, цель настоящего исследования и задачи для ее достижения. Автором четко сформулированы аспекты научной новизны, практической значимости, а также положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации представлена обзором литературы, отражающем актуальность представленного направления. Автор уделяет особое внимание современному состоянию проблемы лечения инфекционных заболеваний переднего и заднего сегментов глаза, а также освещает исторические и современные аспекты места и роли антибактериальной терапии в офтальмологии. Особое внимание уделено описанию имеющихся данных о применении нанотехнологий в офтальмологической практике. Обзор

касается известных данных по всем разделам диссертационной работы и обнажает имеющиеся вопросы, требующие дальнейшего изучения.

Во второй главе диссертации традиционно подробно раскрыты материалы и методы собственных исследований, а также методы обработки полученных результатов. Автором грамотно сформирован дизайн диссертационного исследования, в котором логично и последовательно представлены все проводимые диагностические, инструментальные и технические методики.

Третья глава исследований Пономарева В.О. посвящена ретроспективному анализу результатов лечения инфекционных поражений глаза за 20 летний период клинической работы ЕЦ МНТК «Микрохирургия глаза». Особого внимания заслуживает объем проработанного клинического материала, составляющего более 2000 случаев инфекционно-воспалительных заболеваний переднего и заднего сегментов глаза. На основании проведенного автором ретроспективного анализа доказана высокая частота встречаемости мультирезистентной микрофлоры, достигающая 30% в структуре проанализированного клинического материала.

Это подтверждает актуальность данного исследования, посвященного решению сложной прикладной проблемы, – улучшения функциональных и анатомических результатов лечения антибиотикорезистентной инфекции глаза.

Четвертая глава посвящена фундаментальным исследованиям квантовых точек. В данной главе автором глубоко проработаны вопросы разработки и синтеза квантовых точек для офтальмологического применения, исследована способность к их управляемой генерации супероксидных радикалов, изучены особенности взаимодействия квантовых точек с бактериальной клеткой посредством электронной микроскопии, исследована возможность образования конъюгатов на основе квантовых точек и современных антибактериальных препаратов, изучены особенности влияния биологического окружения и температуры на активность квантовых точек, а

также разработаны оригинальные методы стерилизации полученных конъюгатов. В результате клинико-лабораторных исследований было выявлено, что квантовые точки Ag(10%):InP/ZnS, InP/ZnSe/ZnS и CdTe/Cd, в качестве конъюгатов с исследуемыми антибиотиками: Ванкомицин, Левофлоксацин, Цефтазидим, Цефотаксим продемонстрировали значимое увеличение антиинфекционной активности, в отношении актуальных глазных возбудителей инфекционных заболеваний переднего и заднего отрезков глаза: *St.aureus*, *St.epidermidis*, *E.faecalis*, *Esch.coli*, *Kl.pneumoniae*, *Ps.aeruginosa*.

В данной главе представлены уникальные исследования, отражающие глубину проработки данного направления автором диссертационного исследования.

Пятая глава работы представляет собой совокупность исследований, посвященных доклинической эффективности и безопасности разработанной технологии лечения инфекций глаза. В ней автор методично изучает вопросы лабораторной активности квантовых точек и конъюгатов на их основе.

Отдельный раздел главы посвящен моделированию инфекционного процесса в переднем и заднем отделе глаза на лабораторных животных и последующего изучения эффективности новой технологии лечения. При применении КТ и конъюгатов с антибиотиками получено достоверное в 2,6 раза повышение эффективности лечения инфекционного поражения роговицы, вызванного резистентной микрофлорой, с использованием эпibuльбарного метода введения и лечения эндофтальмита при интравитеальном пути введения у лабораторных животных.

В последующем автором доказывается безопасность разработанной технологии лечения на тканевом, клеточном, функциональном и анатомическом уровнях.

В разделе клинико-фармакологических исследований представлены результаты разработки и оценки возможности применения новой технологии лечения антибиотикорезистентных инфекций глазного яблока и сформулированы клинические блок-схемы фармакотерапии. Автором четко

аргументирован и доказан положительный экономический компонент новой технологии лечения бактериальных инфекций глаза.

Завершает работу заключение, в котором автор обобщает полученные результаты диссертационного исследования и анализирует их на основании современного состояния проблемы, описываемого в литературных источниках.

Выводы диссертации полностью обоснованы фактическим материалом исследований и логически вытекают из содержания диссертации.

Практические рекомендации четко сформулированы, согласуются с выводами и материалами диссертационного исследования. Могут быть использованы в клинической практике после регистрации и выпуска лекарственного препарата.

Диссертация написана грамотным литературным языком, построена логично, материал представлен достаточно информативно.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации и содержит основные результаты, необходимые для суждения об обоснованности выводов. Автореферат диссертации оформлен в соответствии с существующими требованиями, написан грамотным литературным языком, богато иллюстрирован.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научных изданиях

По теме диссертационного исследования опубликовано 23 статьи, из них – 22 в рецензируемых научных журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ в список изданий, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертационных работ. Автором получено 3 патента на изобретения РФ.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний по содержанию, изложению результатов и оформлению диссертационной работы нет.

В порядке дискуссии на защите диссертации целесообразно обсудить следующие вопросы:

1. Чем обеспечивается избирательность действия и безопасность применения конъюгатов на основе квантовых точек?

2. Вы изучали несколько разновидностей полупроводниковых квантовых точек, какую из них Вы могли бы предложить для дальнейшего исследования и, возможно, использования в клинической практике?

3. Изучали ли Вы стабильность приготовленного раствора конъюгата, возможно ли его промышленное изготовление?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Диссертация Пономарева Вячеслава Олеговича на тему: «Лечение бактериальных инфекций глаза с помощью конъюгатов на основе наночастиц (квантовых точек)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.5. Офтальмология; 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной и практической проблемы – создание технологии лечения антибиотикорезистентных инфекций глаза, позволяющей улучшить функциональные и анатомические результаты лечения.

По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных исследований, научно-методическому уровню и научно-практической значимости полученных результатов и выводов диссертационная работа Пономарева Вячеслава Олеговича полностью соответствует требованиям п.9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в актуальной

редакции от 26.10.2023), а ее автор - Пономарев Вячеслав Олегович, заслуживает присвоения ученой доктора медицинских наук по специальностям 3.1.5. Офтальмология; 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой офтальмологии
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Е.А. Дроздова

Подпись д.м.н., профессора Дроздовой Елены Александровны: заверяю

Начальник УК Долгих Д.С.



" 09 " 04 20 25 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64 <https://susmu.su/>, Тел/ факс +7 (351) 232-73-69