

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Слонимского Алексея Юрьевича 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

Исторически, инфекционные заболевания всегда представляли собой особую форму угрозы для человечества, в силу особенностей их молниеносного распространения, массовости заражения, сложности диагностики и лечения. Классические постулаты, позволившие привести этиопатогенетическую структуру инфекций к классическому восприятию инфекционного процесса: источник инфекции, механизм передачи, восприимчивый организм позволили человечеству далеко продвинуться в понимании инфекционных заболеваний. Параллельно с этиологией процесса шло развитие эры антибиотиков, которые обещали человечеству одержать победу над возбудителями инфекционных заболеваний. Однако, со временем, росло и понимание того, что место под «солнцем» периодически затмевает возможность микроорганизмов вырабатывать факторы эволюционной приспособляемости к вновь и вновь синтезируемым химиотерапевтическим агентам. Данная борьба продолжается до настоящего времени, и представляет собой ограничение обсемененности и выживаемости микромира на территории макромира, в структуру которого и входит человеческий индивид.

Глаз человека, не являясь исключением, аналогичным образом представляет собой пространство для потенциальной бактериальной колонизации. Совокупность факторов агрессии и инвазии бактерий находится в постоянном взаимодействии с факторами комплексной

антиинфекционной защиты зрительного анализатора. В случаях внешнего воздействия – травма, хирургическое вмешательство, нарушение ауторегуляторных процессов приводит к бактериальному доминированию, формируя классические звенья инфекционного процесса.

К сожалению, современные возможности антибиотиков не всегда позволяют провести полную эрадикацию инфекции в силу бактериальной нечувствительности к последним. В таких случаях принято говорить о антибиотикорезистентных штаммах.

Последние, разрушая «тонкие» зрительные структуры приводят к инвалидизирующим последствиям, приводя к микроб-индуцированному амаврозу.

В этой связи, работа Пономарева Вячеслава Олеговича создает все предпосылки для разрыва порочного круга, позволяющего уничтожать антибиотикорезистентные штаммы, колонизирующие зрительный анализатор, приводя к минимизации рисков функциональной и в ряде случаев анатомической утрате глаза как органа.

В своем диссертационном исследовании автор формирует парадигму двойного воздействия на возбудителя, первый из которых – классический (воздействие антибиотика), а второй – дополнительный (светоиндуцированная управляемая сенсibilизация нанообъектов входящих в состав антибиотика, способных к электронной дотации с формированием супероксидных радикалов). Методичность и скрупулёзность подхода к решению проблемы антибиотикорезистентности позволила автору на фундаментальном, лабораторном, клиническом и фармакологическом уровнях обосновать и доказать чрезвычайную перспективность и актуальность развития данного направления.

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

Автор четко сформулировал, аргументировал и обосновал научные положения своего диссертационного исследования, и они, несомненно, соответствуют целям и задачам работы. Проведенные исследования носят междисциплинарный характер и основаны на результатах фундаментальных, экспериментальных, лабораторных, доклинических и фармакоэкономических исследований.

Любого клинициста чаще смущают новые лечебные парадигмы, не имеющие достаточной клинической области применения и высокой доказательной базы. Более того, как правило, это требует необходимости детальной проработки механизмов воздействия, погружения в патологическую анатомию, а иногда собственной проработки материала. Работа Пономарева В.О., напротив, построена от обратного и позволяет «широтой своего размаха» погрузить практического офтальмолога в новую область фундаментальных знаний по механизмам антиинфекционного воздействия, многогранно раскрывая научно-прикладные аспекты использования квантовых точек и конъюгатов на их основе в офтальмологической практике.

Особого внимания, на мой взгляд, заслуживает грамотно выстроенный дизайн диссертационного исследования, к котором автор доказывает возможность и целесообразность применения наночастиц на глубинном-фундаментальном уровне, в последующем переходя к лабораторным и клиническим экспериментам. После получения клинических эффектов автор изучает вопросы безопасности применения его технологии на всех уровнях материи. Несомненно, украшает работу этап экономического и фармакологического анализа, определяющих роль, место и материальную целесообразность практического внедрения разработанных методов.

Богатый клинический и экспериментальный материал, оригинальность методов анализа и статистической обработки, несомненно, повышают значимость и достоверность полученных результатов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Несомненно, Пономарев В.О. разработал новую технологию лечения бактериальной инфекции глаза, резистентной к современным антибиотикам. С учетом полученной в ходе исследования фундаментальной базы по разработке специализированных квантовых точек для офтальмологии, создании конъюгатов на их основе, описании механизмов их воздействия с бактериальной клеткой, доказательстве возможности управляемой выработки активных форм кислорода, научное сообщество несомненно обогатится полученными данными и будет иметь возможность продвигаться от новой отправной точки в лечении суперинфекций.

Проведенные автором, максимально приближенные к реальной клинической практике эксперименты с участием штаммов с множественной лекарственной устойчивостью, которые подтверждены лабораторными методами исследования, несомненно будут использованы в практической и образовательной деятельности не только офтальмологов, но и микробиологов-бактериологов.

Созданные автором фармакологические модели лечения бактериальной инфекции, а также разработанные блок-схемы имеют перспективу использования в клинической практике после защиты диссертации.

Более того автором посчитана реальная финансовая обремененность современных терапевтических подходов, что имеет несомненный практический интерес при формировании плана лечения пациентов с инфекционными заболеваниями глаза.

Оформление диссертационной работы и оценка ее содержания. Объем выполненной работы автором диссертационного исследования в полной мере удовлетворяет требованиям к диссертации на соискание ученой степени доктора наук.

Диссертационное исследование содержит 347 страниц машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 6 глав собственных исследований, результаты, заключение, выводы, практические рекомендации. Текст диссертации содержит 134 рисунка, 57 таблиц. Список литературы содержит 266 источников - 38 отечественных и 228 зарубежных.

Цель работы полностью отражает характер исследований. Количество и содержание задач соответствуют поставленной цели диссертации, все задачи адекватно раскрыты в ходе проведенного исследования.

Введение диссертационного исследования содержит актуальность выбранной темы, цель диссертации и поставленные автором задачи, решение которых необходимо для ее достижения. Автором адекватно сформулированы научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации состоит из подробного обзора литературы, содержание которого украшают описанные автором проблемы консервативного и хирургического лечения заболеваний роговицы и витреальной полости, современные аспекты антибиотикотерапии и пути их решения, а также углубленный экскурс в вопросы применения наночастиц в офтальмологической практике. Автор охватывает современные отечественные и иностранные источники, активно ссылаясь на результаты многочисленных исследований, учебные пособия, монографии.

Во второй главе диссертации Пономарев В.О. уделяет особое внимание дизайну диссертационного исследования, активно погружая читателя во все тонкости специализированных методов исследования, необходимых для проведения междисциплинарных и прикладных исследований. На доступном для понимания языке, автор описывает сложные методики и физические процессы.

Третья глава диссертационного исследования носит ретроспективный характер. Задачей автора является актуализация сведений, описанных в обзоре литературы. Анализ массивного объема данных, составляющего более 2000 клинических случаев, позволяет автору убедительно доказать несостоятельность современных методов лечения антибиотикорезистентных инфекций переднего и заднего сегментов глаза, что требует разработки «новой» технологии их лечения.

Четвертая глава исследований автора полностью соответствует его увлеченности вопросами фундаментальных взаимодействий биологических объектов с объектами наномира. В данной главе исследователь занимается вопросами синтеза наноструктур для офтальмологического применения, исследует их способность к образованию активных форм кислорода, изучает нюансы взаимодействия квантовых точек с клеткой посредством сканирующей и просвечивающей микроскопии, создает новые лекарственные соединения на основе антибиотика и нанообъектов, а также изучает возможность влияния температуры и биоокружения на физическую и биологическую активность квантовых точек.

Пятая глава диссертации носит экспериментальный и клинический характер. На начальном этапе, автор работы проводит широкий круг исследований, посвященный анализу антибактериальной активности квантовых точек и конъюгатов на их основе в отношении антибиотикорезистентных возбудителей инфекционных офтальмологических заболеваний *in vitro*. В последующем переходя обширным клиническим исследованиям по моделированию и разработке экспериментального лечения инфекционного поражения роговицы и витреальной полости вызванного антибиотикорезистентной микрофлорой у лабораторных животных. Завершает главу убедительный анализ доклинической (анатомической и функциональной), а также клеточной и тканевой безопасности применения квантовых точек и конъюгатов на их основе в новой технологии лечения антибиотикорезистентных инфекций глаза.

Шестая глава диссертации посвящена фармакоэкономическим исследованиям, а также разработке требований для создания лекарственного препарата.

В **заключении**, автором обобщены полученные результаты диссертационного исследования, проведен тщательный анализ роли и места полученных результатов в современной науке и практике.

Выводы диссертации четко сформулированы, обоснованы, доказаны и логически вытекают из содержания диссертационного исследования.

Практические рекомендации сформулированы логично, полностью согласуются с результатами диссертационного исследования.

Диссертация написана лаконичным, вдумчивым научным языком, построена логично и системно, материал представлен информативно и исчерпывающе.

Содержание автореферата в полном объеме соответствует основным положениям диссертации, написан грамотным научным языком, иллюстрирован рисунками и таблицами.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научных изданиях

По теме диссертации автором 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. Получено 3 патента на изобретения РФ.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний нет.

В порядке дискуссии на защите диссертации целесообразно обсудить следующие вопросы:

1. Чем автор диссертационного исследования объясняет выбор квантовых точек именно полупроводникового типа, а также чем обоснован выбор

антибиотиков, используемых в диссертационном исследовании для создания конъюгатов на их основе.

2. Подразумевает ли эпибульбарное применение квантовых точек и конъюгатов на их основе их проникновение в переднюю камеру глаза.

Имеются ли у автора данные о глубине проникновения последних в структуры роговицы.

3. Чем автор объясняет изменение флуоресцентных свойств КТ при взаимодействии с биологическим окружением, и как это может влиять на их активность при клиническом применении?

**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 принципиально нового подхода в лечении бактериальных инфекций глаза опосредованной штаммами с множественной лекарственной устойчивостью, обладающего эффективностью, безопасностью и экономической целесообразностью.

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

Доктор медицинских наук, профессор

А.Ю. Слонимский



Подпись д.м.н., профессора Слонимского Алексея Юрьевич заверяю



Директор по персоналу



ООО «Московская глазная клиника»

" 04 " 04 2025 г.

ООО «Московская глазная клиника», 119021, г.Москва, пер.Хользунова, д.8, с.1
<https://mgkl.ru/contacts/>, тел/ факс 8 (499) 322-36-36.