

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" Зырянова Сергея Кенсариновича на диссертационную работу Пономарева Вячеслава Олеговича «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

Общеизвестно, что вопросы борьбы с микроорганизмами волнуют человечество на всем промежутке его существования. Это борьба, есть классическое проявление конкурентной борьбы макро- и микроорганизма в естественной среде обитания за выживаемость и доминирование. Ряд исторических примеров, служит бесспорным доказательством данного явления – уже индейцы Южной Америки с доисторических времен использовали хинин в борьбе с малярией. Более того, известны документальные подтверждения первых попыток борьбы с микробной инфекцией в Древнем Египте, Греции и Китае.

Однако, классическая, научно обоснованная эпоха использования химических соединений в борьбе с инфекционным началом, датируется лишь началом XVI века, в период наиболее активного становления микробиологии, как важной научно-практической дисциплины.

Нельзя не упомянуть Парацельса (1525), занимавшегося лечением сифилиса с помощью мышьяка; П. Эрлиха, синтезировавшего Сальварсан в 1912 году; работы Г. Догмака с Пронтозилом (красный Стрептоцид) в 30-е годы, который активно использовался в лечении стрептококковой инфекции; отечественное открытие 1937 года – Сульфидин (близок к Пронтозилу). Все это бесспорно занимает свое место в исторической эпохе развития хемотерапевтических воздействий на микроорганизмы.

За сульфаниламидными препаратами началась «новая», более знакомая клиницистам эпоха - когда выдающийся ученый и естествоиспытатель А. Флеминг с коллегами выделил Пенициллин в чистом виде. В нашей стране неоценимый вклад в области развития антибиотико- и противовирусной терапии внесла З.В. Ермолаева, выдающийся советский ученый, разработавший в 1942 году Пенициллин собственного производства (Крустозин).

Далее последовала эра появления все новых и новых антибиотиков, дававшая человеку надежду о полной победе над инфекционным началом.

Фармацевтическая промышленность выводила на рынок десятки АБ в период с 1940-х до настоящего времени, тем не менее, бактерии демонстрировали и демонстрируют поразительное качество, в промежутки от 3 до 5 лет 10-15% штаммов приобретают абсолютную устойчивость к «атакующим» их фармакологическим агентам. По этой причине, исследования данного направления в любой области знаний, в том числе и офтальмологии чрезвычайно актуальны.

Продолжая многолетний существующий тренд в борьбе с антибиотикорезистентностью, работа Пономарева В.О. создает новый подход, новое направление – использование антибиотиков в сочетании с методами биофизического воздействия.

Фундаментальными принципами фармакологической теории диссертанта является двунаправленные эффекты классического антибактериального воздействия в сочетании с эффектами, опосредованными наночастицами, активированными светом. Последние, путем электростатического взаимодействия с мембраной бактериальной клетки проникают во внутриклеточные органеллы (ядро, митохондрии), вызывают управляемый оксидативный стресс путем запуска окислительно-восстановительных реакций, что в конечном итоге приводит к разрушению клеточной мембраны бактериальной клетки.

Антиинфекционные агенты, разработанные автором (конъюгаты с АБ), имеют перспективы не только в усилении антимикробного действия, но позволяют говорить о минимизации риска селекции антибиотикорезистентных штаммов, что чрезвычайно актуально для современного здравоохранения.

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

Автору диссертационного исследования в полной мере удалось сформулировать и аргументировать научные положения работы, привести их в соответствие целям и задачам исследования.

Дизайн исследования, методология его проведения состоит комплекса последовательных научных подходов, затрагивающих фундаментальные, клинико-экспериментальные и фармакоэкономические исследования. Автору удалось ввести в работу оригинальный математический аппарат для анализа непараметрических данных, а также использовать классические методы статистики для подтверждения уровня достоверности разнородных результатов, полученных в работе.

С точки зрения фармакологии, автору диссертационного исследования удалось убедительно обосновать актуальность работы, на примере

детального литературного обзора, затрагивающего аспекты проблемы антибиотикотерапии и современным подходах к его решению, также автор исследования доказал актуальность выбранного им направления на объемном клиническом материале ретроспективной группы, посвященной частоте встречаемости антибиотикорезистентной флоры в офтальмологической клинике. На фундаментальном этапе диссертации Пономарев В.О. убедительно проработал вопросы конструирования квантовых точек, воздействующих на фармакологическую мишень – бактериальную клетку, которые безусловно относятся к впервые синтезированным соединениям и продуктам биотехнологии, исследовал механизмы действия, особенности кинетики. Клинико-лабораторный этап, сочетающийся с цитогистоморфологическими исследованиями безусловно научно обоснован, структурирован и позволил решить основной комплекс задач, поставленный автором диссертации. На завершающем этапе фармакокинетических исследований автором сформированы требования для создания лекарственного препарата, отвечающего современным требованиям фармакологии. На основании современных терапевтических моделей практики, признанных офтальмологическим сообществом, автором разработана система фармакотерапии антибиотикорезистентных бактериальных инфекций глаза на основании новой технологии лечения. В завершении, на основании весомой доказательной базы Пономаревым В.О. проведен фармакоэкономический анализ новой технологии лечения бактериальной антибиотикорезистентной инфекции глаза.

Совокупность междисциплинарных исследований, их последовательность, точность и статистическая обработка говорит о высокой степени обоснованности и достоверности проведенных автором исследований.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

С точки зрения науки, Пономарев В.О. заложил экспериментальную и фундаментальную базу для будущих исследований в данном направлении. Определив необходимый тип квантовых точек, исследовав их физико-химические, биологические, фармакологические и другие фундаментальные свойства, им был решен вопрос последующей экспансии их как технологического инструмента для соединения с другими видами антиинфекционных агентов. Перспективы их взаимодействия с антибиотиками разных групп, противогрибковыми, противовирусными и другими соединениями очевидны. Неоспоримый опыт могут получить бактериологи, фармакологи, физики и практикующие клиницисты в планировании своих экспериментальных и практических исследований.

Доклинические исследования по безопасности соединений данного типа бесспорно лягут в основу нормативно-правовой базы при реализации последующих необходимых этапов для выпуска лекарства в клиническую практику.

Практический вклад автора также подчеркивается проведенными исследованиями по созданию требований для нового лекарственно препарата, где четко исследованы и прописаны режимы дозирования, кратность и продолжительность лечения. Исследователем определены режимы переключения терапии со стандартного подхода, а также сформированы дифференцированные подходы на старте консервативной терапии. Экономические расчеты на основании инкрементного показателя «затраты-эффективность» убедительно доказывают экономическую целесообразность новой технологии (снижение затрат в сочетании с повышением эффективности лечения).

Оформление диссертационной работы и оценка ее содержания

Объем и структура исследования полностью удовлетворяет требованиям к диссертации на соискание ученой степени доктора наук.

Текст содержит 347 страниц, и имеет структуру: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 6 глав собственных исследований и его результатов, заключение, выводы, практические рекомендации. В тексте содержатся 134 рисунка и 57 таблиц. Библиографический указатель содержит 266 публикаций, из них 38 отечественных и 228 зарубежных источников.

Цель работы, количество и содержание задач полностью соответствует характеру исследовательской работы и в полной мере раскрывает суть проведенного исследования.

Во введении автором сформулирована актуальность исследования, определена цель, задачи, научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации содержит обзор литературы по тематикам: современное представление о терапевтическом и хирургическом подходах в лечении бактериальных кератитов и эндофтальмитов, существующие проблемы и перспективы решения антибиотикотерапии в офтальмологии, области применения наночастиц (квантовых точек) в офтальмологии, их структурная и динамическая организация.

Во второй главе диссертации изложен дизайн исследования, подробно описаны материалы и методы собственных исследований, а также методы обработки полученных результатов (математические и статистические).

Третья глава диссертации основана на ретроспективном исследовании частоты встречаемости микрофлоры с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и ее влияние на клинико-функциональные и анатомические результаты лечения. В данной главе автором описаны клинико-функциональные и анатомические результаты лечения бактериальных инфекций переднего и заднего отрезков глаза, влияние микрофлоры с МЛУ на исходы лечения.

Четвертая глава исследований носит фундаментальный характер.

В данной главе разработаны и синтезированы квантовые точки для офтальмологического применения, исследована способность КТ к генерации активных форм кислорода и скорость их образования при облучении светом в видимом диапазоне длин волн и при изменении рН среды, исследованы аспекты физического взаимодействия и фармакокинетики КТ с бактериальной клеткой, произведен синтез и исследование конъюгатов на основе квантовых точек и антибиотиков, используемых в офтальмологической практике, проведен анализ влияния температурных изменений и биологического окружения на клиническую активность квантовых точек, изучены возможности стерилизации квантовых точек с помощью трековых мембран для офтальмологического использования.

Пятая глава работы представляет собой совокупность исследований, посвященных доклинической эффективности и безопасности разработанной технологии лечения инфекций глаза. Автором проведен анализ антибактериальной активности квантовых точек и конъюгатов на их основе в отношении антибиотикорезистентных возбудителей инфекционных офтальмологических заболеваний *in vitro*, изучена доклиническая эффективность новой технологии лечения инфекционного поражения глаза с помощью квантовых точек и конъюгатов на их основе вызванного антибиотикорезистентной G^- и G^+ микрофлорой на лабораторных животных, выполнен анализ доклинической (анатомической и функциональной) безопасности применения квантовых точек и конъюгатов на их основе в новой технологии лечения антибиотикорезистентных инфекций глаза, а также анализ клеточной и тканевой безопасности применения квантовых точек и конъюгатов на их основе в новой технологии лечения антибиотикорезистентных инфекций глаза.

Шестая глава содержит разработку требований для создания лекарственного препарата с использованием квантовых точек и конъюгатов на их основе для применения в офтальмологической практике, создание системы фармакотерапии антибиотикорезистентных бактериальных инфекций

глаза на основании новой технологии лечения, а также фармакоэкономический анализ новой технологии лечения бактериальной антибиотикорезистентной инфекции глаза.

В заключении, автором обобщены полученные результаты исследования, проведен анализ полученных результатов их на основании современного состояния проблемы, описываемого в литературе.

Выводы диссертации обоснованы фактическим материалом исследований в полном объеме и закономерно исходят из содержания диссертации.

Практические рекомендации полностью согласуются с полученными результатами диссертационного исследования. Могут быть использованы в научной и практической деятельности.

Диссертация написана грамотным профессиональным языком.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации в полном объеме, текст автореферата написан структурно и последовательно.

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, свидетельство о регистрации базы данных.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний нет.

В порядке дискуссии на защите диссертации целесообразно обсудить следующие вопросы:

1. Автором диссертации доказана активность КТ и конъюгатов на их основе в отношении штаммов с МЛУ. Каковы проявления активности конъюгатов в отношении микроорганизмов способных образовывать биопленки?
2. Чем по мнению автора может сопровождаться несовместимость квантовых точек с тем или иным видом антиинфекционного агента (на физическом, химическом) уровнях?
3. Чем автор объясняет выбор антибиотиков, исследуемых в диссертации в качестве составляющих конъюгаты?

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 инфекционных заболеваний глаза, минимизирующей риски потери глаза (функция, анатомия), а также создание научной и экспериментальной базы для минимизации риска селекции антибиотикорезистентных штаммов в популяции.

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 общей и клинической фармакологии

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов

им. Патриса Лумумбы»

доктор медицинских наук, профессор

(3.3.6 –фармакология, клиническая фармакология),

Профессор



С.К. Зырянов

« 23 » 04 2025г.

Подпись доктора медицинских наук Зырянова Сергея Кенсариновича
удостоверяю:

Ученый секретарь Ученого совета

Медицинского института РУДН,

кандидат фармацевтических наук, доцент

Максимова Татьяна Владимировна



Т.В. Максимова

Адрес организации: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Тел.: +7 (499) 936 87 87

E-mail: rudn@rudn.ru;

Сайт организации: <https://www.rudn.ru>