

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Астрелиной Татьяны Алексеевны на диссертационную работу Кодунова Алексея Михайловича «Профилактика и лечение постожоговой неоваскуляризации роговицы в эксперименте», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5. – офтальмология, 3.3.3. – патологическая физиология

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Кодунова А.М. посвящена решению актуальной проблемы офтальмологии и фундаментальной медицины – обоснованию применения паракринных факторов мезенхимальных стволовых клеток в составе белково-пептидного комплекса в профилактике и лечения постожоговой неоваскуляризации роговицы и оценке их эффективности в эксперименте.

Известно, что патологии роговицы являются одной из основных причин потери зрения и на сегодняшний день от заболеваний роговицы страдают более 10 миллионов человек в мире. Ожоги являются одним из самых тяжелых повреждений органа зрения, приводящие к инвалидизации. Одной из причин наиболее серьезных осложнений является неоваскуляризация роговицы. Самым эффективным вариантом лечения неоваскулярных бельм роговицы на сегодняшний день является ее трансплантация, самым часто используемым методом – кератопластика. Однако остаются не решенные проблемы, связанные с доступностью донорской ткани, ограниченной выживаемостью аллотрансплантата и длительным использованием иммуносупрессоров. Современные варианты лечения неоваскуляризации роговицы эффективны, но имеют побочные эффекты.

Развивающееся перспективное направление в лечении неоваскуляризации роговицы использование стволовых или прогениторных клеток, получаемых как из костного мозга, так и из лимбальной области.

Паракринные факторы, выделяемые стволовыми клетками, обладают противовоспалительным, антиапоптотическим и прорегенераторным действием. В современной литературе отсутствуют эффективный способ профилактики и лечения постожоговой неоваскуляризации роговицы, поэтому данные о применении лимбальных и мезенхимальных стволовых клеток говорят о перспективности этого направления. Вероятным путем решения этой проблемы возможно получение белково-пептидного комплекса с высокой концентрацией паракринных факторов с использованием для профилактики и лечения постожогового неоангиогенеза роговицы

В связи с этим обоснование применения паракринных факторов мезенхимальных стволовых клеток в составе белково-пептидного комплекса в профилактике и лечения постожоговой неоваскуляризации роговицы и оценке их эффективности в эксперименте представляет несомненную значимость для клинической офтальмологии и патологической физиологии.

Актуальность и значимость результатов исследований подтверждается достаточным количеством работ, опубликованных по теме диссертационного исследования.

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

Работа построена логично. Методологически верно определены цель и задачи исследования. Достоверность полученных результатов не вызывают сомнений, работа выполнена на достаточном количестве экспериментального материала и с применением современных методов исследования. Глубокий анализ данных с использованием методов математической статистики подтверждают достоверность исследования, обоснованность и аргументированность выносимых на защиту положений, выводов и практических рекомендаций и имеют несомненное научное и практическое значение.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа имеет несомненную научную новизну. Впервые установлено, что применение паракринных факторов мезенхимальных стволовых клеток в составе белково-пептидного комплекса улучшает репаративные свойства и оказывает антиангиогенный эффект при центральном ожоге роговицы и периферическом ожоге с захватом лимбальной области с восстановлением прозрачности роговицы к 14-м суткам и толщины роговицы к 30-м суткам после термического воздействия за счет подавления воспалительной реакции. Впервые показано, что паракринные факторы мезенхимальных стволовых клеток в составе белково-пептидного комплекса приводят к обратному развитию патологических сосудов, восстановлению прозрачности и толщины роговицы в модели хронической постожоговой неоваскуляризации к 30-м суткам после химического воздействия. Продемонстрировано, что фракция белково-пептидного комплекса до 30 кДа обладает основным антиангиогенным потенциалом, сопоставимым по своей активности с общей фракцией. Впервые посредством хемилюминисцентного анализа обосновано, что общая фракция белково-пептидного комплекса и фракция до 30 кДа в соизмеримой степени подавляют активность никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидазы в очаге воспаления.

Полученные результаты и научные положения, выносимые на защиту, можно оценить как новые для современной офтальмологической и фундаментальной наук.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационное исследование Кодунова А.М. носит прикладную направленность и представляет несомненную перспективу для дальнейших научных исследований в области офтальмологии.

Разработанная модель химического повреждения роговицы с захватом лимбальной области и конъюнктивы, которая является воспроизводимой, позволяет добиться устойчивой неоваскуляризации поврежденных тканей роговицы и может использоваться для дальнейшего изучения неоваскуляризации роговицы.

На основании результатов доказана эффективность применения паракринных факторов мезенхимальных стволовых клеток путем инстилляций в конъюнктивальную полость белково-пептидного комплекса для профилактики постожоговой неоваскуляризации роговицы и в лечении сформированного неоваскулярного бельма посредством запуска процесса инволюции новообразованных сосудов роговицы.

Доказана сопоставимая с общей фракцией белково-пептидного комплекса антиангиогенная активность фракции до 30 кДа в лечении постожоговой неоваскуляризации роговицы в эксперименте.

Оформление диссертации и оценка ее содержания

Диссертация Кодунова А.М. изложена в традиционном стиле, изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения и 4 глав (включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, 2 главы собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 159 источников, из них 32 отечественных и 127 зарубежных.

Во **введении** к диссертационной работе обоснованы актуальность, научная новизна, практическая значимость исследования, а также сформулированы цель и задачи работы, положения, выносимые на защиту, и приведена структура работы.

Обзор литературы представлен в достаточном объеме, написан, как и вся диссертация, хорошим литературным языком и свидетельствует о глубоких и всесторонних знаниях проблем офтальмологии и патологической физиологии. Стиль изложения позволяет получить образное впечатление о современном состоянии темы настоящего диссертационного исследования. Исходя из приведенных данных литературы, автор заключает, что имеется проблема, требующая поиск новых способов лечения патологической роговичной неоваскуляризации преимущественно в области клеточной и регенеративной медицины и, что паракринные факторы, полученные из стволовых клеток, являются перспективными и могут стать основой для создания новых высокоэффективных препаратов для лечения ожоговой болезни глаза.

В главе «**Материалы и методы**» представлена подробная характеристика методов экспериментальных исследований, характеристика групп, включенных в экспериментальных исследованиях, методология самого исследования, оценки результатов выполненных методов исследований и их статистической обработки.

В **3-й главе** автор подробно описывает результаты лечения термических ожогов роговицы и профилактики развития неоваскулярного помутнения роговицы. Полученные данные на основании клинических и гистологических исследований показали, что применение белково-пептидного комплекса является эффективным средством профилактики неангиогенеза, что проявляется в восстановлении прозрачности, толщины и гистологической структуры роговицы по сравнению со стандартной терапией, при которой в аналогичные сроки наблюдения формируется неоваскулярное бельмо роговицы. Последовательно проанализирована эффективность влияния БПК на репаративные свойства роговицы и эффективность влияния БПК на профилактику развития патологического ангиогенеза роговицы кроликов.

В **4-ой главе** представлены результаты моделирования и лечения постожоговой неоваскуляризации роговицы. Результатами показано, что происходит обратное развитие сформированного неоваскулярного русла в роговице опытных животных, что подтверждено данными инструментальных и лабораторных исследований. БПК общей фракции и фракции до 30кДа показал одинаковую эффективность в процессе лечения постожогового неоваскулярного бельма роговицы. В контрольной группе, несмотря на применение культуральной среды, содержащей в своем составе биологически активные цитокины, новообразованное бельмо роговицы оставалось без существенной динамики.

Каждый раздел главы заканчивается кратким резюме полученных результатов. Следует отметить безупречную логичность и убеждающую обоснованность интерпретации результатов проведенных исследований.

В **заключении** подводятся итоги и обсуждение, проведенных исследований, результаты, логично приводит к важным как с фундаментальной, так и с практической стороны выводам.

Выводы вполне логично вытекают из результатов диссертационной работы и в достаточной мере соответствуют цели и поставленным задачам проведенного научного исследования.

Диссертация написана без грамматических и стилистических неточностей, изложена хорошим, образным научным языком.

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, включая 7 в журналах, рекомендуемых Высшей Аттестационной Комиссией (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации (РФ), 1 патент РФ на изобретение полностью отражают содержание диссертационной работы.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Вопросы и замечания

При изучении диссертации возникли следующие вопросы:

1) Известны ли данные по спектру – составу пептидов (ростовых факторов и цитокинов) белково-пептидного комплекса, количеству белка каждого компонента пептидов?

2) Исследовали ли вы разброс молекулярной массы в белково-пептидном комплексе более 30 кДа?

Поставленные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на оценку диссертации в целом. Принципиальных вопросов и замечаний по содержанию и изложению работы не возникло.

Заключение

Диссертационная работа Кодунова Алексея Михайловича «Профилактика и лечение постожоговой неоваскуляризации роговицы в эксперименте» является самостоятельной завершенной научно-квалифицированной работой, содержащей качественно новое решение актуальной задачи офтальмологии, а именно обоснование применения паракринных факторов мезенхимальных стволовых клеток в составе белково-пептидного комплекса в профилактике и лечении постожоговой неоваскуляризации роговицы и оценке их эффективности в эксперименте.

По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа

Кодунова Алексея Михайловича «Профилактика и лечение постожоговой неоваскуляризации роговицы в эксперименте» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5. – Офтальмология и 3.3.3. – патологическая физиология, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени.

Официальный оппонент:

Руководитель Центра биомедицинских технологий,
заведующая кафедрой регенеративной медицины,
гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом
педиатрии МБУ ИНО Федерального государственного
бюджетного учреждения «Государственный научный центр
Российской Федерации – Федеральный медицинский
биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
доктор медицинских наук, доцент



Т.А. Астрелина

Подпись Астрелиной Татьяны Алексеевны заверяю:

Ученый секретарь – заведующий организационно методическим отделом
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»,
кандидат медицинских наук



Е.В. Голобородько

Фактический адрес: Россия, 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23
Телефон: +7 (499) 190-86-58
Сайт в интернете: fmbafmbc.ru
E-mail: t_astrelina@mail.ru
«__» _____ 2022 г.