

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Ченцовой Екатерины Валериановны на диссертацию Агаммедова Мушвига Балами оглы на тему «Способ восстановления эпителиально-стромальных дефектов роговицы при помощи биodeградируемой конструкции на основе фиброина шелка (экспериментальное исследование)», представленное на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. – Патологическая физиология и 3.1.5. – Офтальмология

Актуальность избранной темы

Одними из ведущих причин слепоты и слабовидения в мире являются заболевания роговицы. Согласно медицинской статистике, на долю заболеваний роговицы приходится около 30% всех заболеваний глаз. По данным ВОЗ, слепота вследствие помутнения роговицы занимает третье место по причинам инвалидности. На сегодня основным методом лечения пациентов с помутнениями роговицы остается сквозная кератопластика. Данная операция заключается в замене патологически измененной роговицы реципиента на трупную донорскую роговицу. К сожалению, в мире имеется значительный дефицит трупного донорского материала. Подсчитано, что во всем мире из 70 необходимых для трансплантации роговиц имеется лишь одна, в связи с чем крайне актуальной задачей является поиск и разработка новых подходов к восстановлению ткани роговицы. Проанализировав известную литературу по данной теме, становится весьма актуальной целью диссертационного исследования Агаммедова М.Б., которая заключается в идее разработать и предложить, как перспективное направление методику восстановления эпителиального и эпителиально-стромального повреждения роговицы. Автор изучает в своей работе нейротрофический глиальный фактор роста для заживления дефектов роговицы и предлагает использование биodeградируемых конструкций на основе фиброина шелка в качестве

средств доставки глиального нейротрофического фактора (GDNF) в очаг повреждения, за счет чего будут ускоряться процессы регенерации ткани роговицы.

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

Диссертационная работа Агаммедова М.Б. построена логично. Методологически корректно определена цель и обозначены задачи исследования. Исследование проведено с использованием подходящего материала и современных методов исследования. Объем экспериментального материала достаточен.

Проведенный анализ полученных данных осуществлен в ходе качественного статистического анализа по современным требованиям, различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Полученные результаты исследования отражены в виде 4 статей, из которых 3 – опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации. Одна статья опубликована в научном журнале, индексируемом Scopus. Результаты данного диссертационного исследования достаточно полно и неоднократно докладывались и обсуждались на научно-практических конференциях.

**Научная новизна полученных результатов, выводов, рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

В результате проведенных экспериментальных исследований на базе Центра Фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, автором впервые показана эффективность воздействия полученной биodeградируемой конструкции на основе фиброина шелка, содержащей концентрации нейротрофического

фактора 250 нг/мл и 500 нг/мл, на процессы культивирования клеток, выделенных из трупных донорских роговиц человека. В работе Агаммедова М.Б. для этого использовались клетки роговицы - кератоциты. В исследовании впервые проведена оценка жизнеспособности клеточных культур кератоцитов при их совместном культивировании с предлагаемыми биodeградируемыми конструкциями на основе фиброина шелка. Автором диссертационного исследования в ходе проведенного иммуноцитохимического исследования впервые была дана оценка фенотипу кератоцитов после культивирования совместно с биodeградируемыми конструкциями, содержащими концентрации нейротрофического фактора 250 нг/мл и 500 нг/мл.

Значимость для науки и практики полученных результатов диссертационного исследования

Научная и практическая значимость работы заключается в том, что разработанный способ восстановления ткани роговицы при помощи биodeградируемой конструкции на основе фиброина шелка в сочетании с глиальным нейротрофическим фактором в различных концентрациях будет способствовать эффективной регенерации патологически измененной ткани роговицы.

Разработанный способ получения биodeградируемой конструкции позволит использовать данные пленки из фиброина шелка в качестве средства ускорения регенерации поврежденной ткани роговицы.

Систематизация абсолютных и относительных показаний к применению данного способа восстановления патологически измененной ткани роговицы позволит ускорить темпы регенерации и качество ведения пациентов с патологически измененной тканью роговицы, а также снизить высокую потребность и известный дефицит материала естественного происхождения – трупных донорских роговиц, которые на сегодня являются основным источником для реконструктивной хирургии роговицы.

Научная значимость результатов диссертации также определена фактом их применения в лекционных курсах, проводимых для клинических ординаторов и аспирантов на кафедре глазных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также использования данных результатов диссертации в лекционных курсах для ординаторов, аспирантов и курсантов Института непрерывного профессионального образования ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Оформление диссертации и оценка ее содержания

Диссертационная работа Агаммедова М.Б. построена в классическом стиле, изложена на 126 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, включая обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, а также из заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и терминов, списка литературы, который включает 144 источника, из которых 12 отечественных и 132 – из иностранной литературы.

В разделе **Введение** автором обосновывается актуальность темы диссертационного исследования, формулируются цель и задачи, научная новизна и практическая значимость работы. Четко определены положения, выносимые на защиту, изложена структура и объем диссертации, перечислены публикации по теме.

В **Обзоре литературы** достаточно полно и структурированно описываются существующие отечественные и зарубежные публикации, связанные с темой диссертационного исследования Агаммедова М.Б. Проведенный анализ актуальной научной литературы показал, что предлагаемые биodeградируемые конструкции на основе фиброина шелка

могут выступать в качестве подходящего субстрата для доставки биологически активных веществ в зону дефекта роговицы с целью стимуляции регенеративных процессов. Автор проводит детальный анализ публикаций, посвященных оценке регенеративных качеств биodeградируемых конструкций на основе фиброина шелка, содержащих факторы роста. Автор сообщает о современных тенденциях в фундаментальной медицине и офтальмологии, в частности – о первых клинически одобренных факторах роста как терапевтического средства. Так, фактор роста нервов ранее показал высокую эффективность для лечения кератитов, о чем сообщается в диссертационной работе Агаммедова М.Б.

Материалы и методы являются второй главой диссертационного исследования. В данном разделе автор описывает дизайн исследования, этапность экспериментальной работы. На первом этапе автором оценивалось влияние глиального нейротрофического фактора на процесс регенерации ткани роговицы в эксперименте на мышах на модели эпителиально-стромального дефекта. На втором этапе работы разрабатывалась и изучалась биodeградируемая конструкция на основе фиброина шелка, послужившая далее субстратом для доставки биологически активных веществ. На третьем этапе диссертационного исследования на клеточной культуре кератоцитов, выделенных из трупных донорских роговиц глазного тканевого банка, изучались особенности взаимодействия полученных биodeградируемых конструкций с клетками роговицы. На заключительном этапе исследования автором проводился анализ эффективности применения полученной конструкции на основе фиброина шелка в качестве субстрата для доставки глиального нейротрофического фактора в зону дефекта роговицы животных в эксперименте *in vivo*. Заслуживают внимания современные методы исследования, использованные в работе. Так, помимо общепринятых офтальмологических методов автор применил иммуногистохимические исследования, сканирующую электронную микроскопию, сканирующую

зондовую нанотомографию, твердофазный иммуноферментный анализ для точной оценки полученных результатов.

Третья глава посвящена описанию полученных результатов проведенного диссертационного исследования. Агаммедов М.Б. достаточно четко и структурированно излагает полученные результаты в соответствии с описанными материалами и методами. Прослеживается логичная связь между предоставляемым результатом раздела работы и соответствующим этапом из предыдущей главы. Одно из наиболее значимых исследований, характеризующих успешность предлагаемого способа лечения повреждений роговицы, является процент выживших клеток. Так, после культивирования полученных биodeградируемых конструкций на основе фиброина шелка, содержащих концентрации глиального нейротрофического фактора 250 нг/мл и 500 нг/мл, количество жизнеспособных клеток составляло около 92 – 95 %, что является высоким показателем и дает основания предполагать безопасность данной методики лечения для живого организма. Также автором сообщается, что пролиферативная активность кератоцитов на фоне применения биodeградируемых конструкций, содержащих 250 нг/мл и 500 нг/мл глиального нейротрофического фактора в своем составе, была больше, чем при использовании биodeградируемых конструкций с глиальным нейротрофическим фактором в концентрации 50 нг/мл в 1,5 и 1,6 раза, соответственно, что, несомненно говорит о высокой значимости оптимальных концентраций глиального нейротрофического фактора, а также о его биологических эффектах, оказываемых на популяцию клеток, выделенных из трупных донорских роговиц.

Заключение содержит обобщающую информацию аналитического характера, описываются и обсуждаются наиболее значимые разделы работы, результаты сравниваются с данными мировой литературы.

Выводы диссертации полностью обосновываются фактическим материалом исследований, являются достоверными и возражений не вызывают.

Практические рекомендации четко изложены, согласуются с выводами и материалами диссертационного исследования. Полученные рекомендации могут быть использованы в качестве ценной информации не только для фундаментальной науки – патофизиологии, но и для клинической офтальмологии

Текст диссертации написан грамотно, хорошим литературным языком, работа аккуратно оформлена. **Автореферат** содержит все основные разделы работы, достаточно иллюстрирован и соответствует основному содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе не имею, однако возник 1 вопрос:

По вашему мнению, за счет чего происходит постепенное высвобождение глиального нейтрофического фактора из биodeградируемой биоконструкции из фиброина шелка, что было доказано методом твердофазного иммуноферментного анализа?

Заключение

Диссертационная работа Агаммедова Мушвига Балами оглы на тему «Способ восстановления эпителиально-стромальных дефектов роговицы при помощи биodeградируемой конструкции на основе фиброина шелка (экспериментальное исследование)», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. – Патологическая физиология и 3.1.5. – Офтальмология, является законченным научно-квалификационным исследованием, содержащим решение актуальной задачи патологической физиологии и офтальмологии, что полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней», утвержденное Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. – Патологическая физиология и 3.1.5. – Офтальмология, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени.

Начальник отдела
Травматологии и реконструктивной
хирургии ФГБУ «НМИЦ ГБ
им. Гельмгольца» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Ченцова Е.В.

«17» 08 2023 г.

Подпись д.м.н., проф. Ченцовой Е.В. заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ГБ им.
Гельмгольца» Минздрава России,
кандидат медицинских наук



Орлова Е.Н.

Адрес: 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская 14/19
Телефон: +7 (495) 625-87-73; Сайт: <https://igb.ru/> E-mail: kanc@igb.ru