

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
"Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова"

Министерства здравоохранения Российской
Федерации,
д.б.н., профессор,



Д.В. Ребриков

15 июня 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Агаммедова Мушвига Балами оглы «Способ восстановления эпителиально-стромальных дефектов роговицы при помощи биodeградируемой конструкции на основе фибрина шелка (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 3.1.5. Офтальмология.

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Агаммедова М.Б. направлена на решение одной из важнейших проблем в фундаментальной медицине – создании новых способов восстановления поврежденной роговичной ткани, а именно – разработке новых способов и подходов, обеспечивающих эффективную регенерацию дефектов роговиц у пациентов после перенесенных травм или инфекционных заболеваний.

Хорошо известно, что основными причинами, приводящими к поражению роговицы, являются травмы и инфекционные агенты. Недавние исследования показали высокую эффективность материалов на основе

фиброина шелка при использовании в качестве средств восстановления поврежденной роговичной ткани. Однако на сегодня остается малоизученной возможность добавления глиального нейротрофического фактора в состав подобных биodeградируемых конструкций на основе фиброина шелка для стимуляции регенерации роговицы.

Исследования, проведенные в данной области, показали высокую терапевтическую эффективность восстановления роговичной ткани при помощи факторов роста. Наиболее изученным фактором роста в терапии роговицы является капельная форма фактора роста нервов, которая одобрена для применения в странах Европы и Северной Америки начиная с 2017 и 2018 года, соответственно, под названием Ценегермин.

Данные исследования несомненно являются прорывом не только в офтальмологии, но и клинической медицине. Базисом подобных успехов служит активная работа ученых в направлении поиска новых терапевтических подходов к восстановлению роговичной ткани. Настоящее исследование также является убедительным доказательством эффективности концепции применения факторов роста в терапии повреждений роговицы.

Показана также возможность включения факторов роста в состав биodeградируемых конструкций. Недавние исследования в данном направлении показали высокую эффективность биodeградируемых материалов, содержащих факторы роста. Так, ранее уже были представлены результаты активного прорастания нервного волокна в трубку из фиброина шелка, содержащую фактор роста нервов.

Однако, на сегодня в научной литературе не описана способность биodeградируемых конструкций на основе фиброина шелка, содержащих глиальный нейротрофический фактор, восстанавливать поврежденную роговичную ткань, что является актуальной научной проблемой, определившей выбор цели исследования Агаммедова М.Б.

Связь с планом научных исследований

Диссертация Агаммедова М.Б. на тему: «Способ восстановления эпителиально-стромальных дефектов роговицы при помощи биodeградируемой конструкции на основе фиброина шелка (экспериментальное исследование)» выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Работа соответствует специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 3.1.5. Офтальмология.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Проведенный в диссертационной работе анализ способа восстановления роговичной ткани при помощи биodeградируемых конструкций на основе фиброина шелка показал, что добавление в состав данных конструкций глиального нейротрофического фактора приводит к достоверному увеличению скорости регенерации дефектов роговицы ($p > 0,05$).

Впервые изучена совместимость полученных биodeградируемых конструкций с клеточной популяцией кератоцитов, выделенных из трупных донорских роговиц. В результате чего показано, что биodeградируемые конструкции с концентрацией глиального нейротрофического фактора 250 нг/мл и 500 нг/мл оказывают стимулирующее влияние на пролиферацию кератоцитов. Впервые в эксперименте *in vitro* подтверждена безопасность предлагаемых биodeградируемых конструкций.

Впервые проведена оценка полученных биodeградируемых конструкций на основе фиброина шелка с глиальным нейротрофическим фактором по сравнению с применением только биodeградируемых конструкций на основе фиброина шелка, либо с применением только капельной формы глиального нейротрофического фактора, в результате чего была показана более высокая эффективность у биodeградируемых

конструкций на основе фиброина шелка с концентрацией глиального нейротрофического фактора 250 нг/мл и 500 нг/мл.

Значимость полученных результатов для науки и практики

В диссертационной работе Агаммедова М.Б. получены экспериментальные данные, подтверждающие способность биodeградируемых конструкций на основе фиброина шелка с глиальным нейротрофическим фактором в составе эффективно восстанавливать дефекты ткани роговицы в эксперименте *in vitro*. В результате проведенного диссертационного исследования установлено, что именно глиальный нейротрофический фактор, как в растворе, так и находясь в составе биodeградируемых конструкций на основе фиброина шелка, стимулирует пролиферативную активность эпителиальных клеток и кератоцитов через MAP-киназный каскад сигнальных путей за счет фосфорилирования ERK1/2 в эпителии и JNK1/2 в строме роговицы.

Авторами впервые показано, что при использовании биodeградируемых конструкций на основе фиброина шелка с концентрацией глиального нейротрофического фактора 250 нг/мл и 500 нг/мл происходит более активная регенерация роговицы по сравнению с использованием биodeградируемых конструкций без глиального нейротрофического фактора.

Достоверность выводов и положений, выносимых на защиту, личный вклад автора

Диссертационная работа Агаммедова М.Б. выполнена с использованием современных объективных методов исследования, включающих сканирующую электронную микроскопию, сканирующую зондовую нанотомографию, микроскопический метод исследования, иммуногистохимическое исследование, лазерную сканирующую конфокальную микроскопию.

Выводы основываются на достаточном объеме фактического материала, корректных методиках статистической обработки. Таким образом, достоверность выводов не вызывает сомнений.

Практические рекомендации сформулированы четко и подкреплены результатами проведенных этапов исследования. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

Агаммедов Мушвиг Балами оглы непосредственно участвовал в построении дизайна и структуры, постановке цели и задач собственного диссертационного исследования. Автором проведен качественный анализ отечественных и зарубежных источников литературы, осуществлён сбор материала для исследования. Автор принимал непосредственное участие в экспериментах, провел статистическую обработку, анализ и интерпретацию данных, полученных в ходе исследований.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы в практике

Проведенное Агаммедовым М.Б. экспериментальное исследование наглядно демонстрирует способность биodeградируемых конструкций на основе фиброина шелка выступать в качестве подходящего носителя биоактивных веществ, в качестве которых автором использован глиальный нейротрофический фактор, сочетание которых способствовало более эффективной регенерации роговицы по сравнению с применением только биodeградируемых конструкций.

Дальнейшее развитие данного направления позволит разработать и внедрить в клиническую практику новую технологию восстановления поврежденной ткани роговицы.

Результаты исследований внедрены в экспериментальную научную работу Глазного тканевого банка ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Считаю, что для

подтверждения эффективности и безопасности разработанного диссертантом способа лечения возможно проведение дальнейших дополнительных исследований в рамках клинической практики.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Агаммедова Мушвига Балами оглы «Способ восстановления эпителиально-стромальных дефектов роговицы при помощи биodeградируемой конструкции на основе фиброина шелка (экспериментальное исследование)» является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Сергея Анатольевича Борзенка и доктора медицинских наук, профессора Натальи Александровны Гавриловой, на высоком научном и методологическом уровне и содержит решение актуальной задачи в патологической физиологии и офтальмологии, а именно: предлагается способ восстановления повреждений роговицы при помощи биodeградируемой конструкции на основе фиброина шелка, содержащей в своем составе глиальный нейротрофический фактор.

По своей актуальности и научно-практической значимости работа Агаммедова М.Б. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г., №1690 от 26.09.2022 г.), а сам автор – Агаммедов Мушвиг Балами оглы достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 3.1.5. Офтальмология.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на совместном заседании сотрудников кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии

лечебного факультета и кафедры офтальмологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 6 от «05» июня 2023 года).

Заведующий кафедрой патофизиологии
и клинической патофизиологии
лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
3.3.3. Патологическая физиология

Салмаси Жеан Мустафаевич

Профессор кафедры офтальмологии
педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
3.1.5. Офтальмология

Обрубов Сергей Анатольевич

Подписи д.м.н., проф. Салмаси Ж.М. и д.м.н., проф. Обрубова С.А. «заверяю»

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
к.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна

Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1;
Телефон: + 7 (495) 434-05-43; Электронный адрес: rsmu@rsmu.ru
Адрес в сети Интернет: <https://rsmu.ru/>