

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО «Омский
государственный медицинский
университет» Минздрава России

Член-корреспондент РАН,

д. м. н., профессор

Ливзан М.А.

«10» января 2023 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Хераловой Натальи Ивановны на тему «Антимикробная активность ниосомального геля при инфицированном ожоге роговицы», представленной к защите в диссертационный совет 64.1.004.01 (Д 208.046.01) при Федеральном бюджетном учреждении науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 1.5.11. – микробиология

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность диссертационного исследования Хераловой Н.И. не вызывает сомнений, поскольку результатом ее работы является создание надежного и эффективного метода лечения инфицированного ожога роговицы. Новым направлением антимикробной терапии является использование эндогенных антимикробных пептидов, выделенных из клеток крови. Разработка концепции пролонгированной направленной доставки выделенных пептидов с помощью наноконтейнеров: ниосом кремнийорганической природы позволяет

повысить эффективность лечения ожогов роговицы, инфицированных антибиотикорезистентной микрофлорой. Таким образом, актуальность диссертационного исследования Хераловой Натальи Ивановны определяется в первую очередь тем обстоятельством, что автором предлагаются новые антимикробные средства и демонстрируется их эффективность при воздействии на микрофлору инфицированного ожога роговицы в эксперименте.

Научная и практическая ценность диссертации

Научная новизна работы диссертационного исследования заключается в том, что диссертант в начале своей работы провела анализ видового состава нормобиоценоза слезной жидкости и роговицы. Хералова Н.А. выделила и идентифицировала 103 культуры микроорганизмов, при изучении которых выявлено преобладание в структуре возбудителей коагулазонегативных стафилококков (*Staphylococcus epidermidis* - 53%), что демонстрирует роль условно-патогенной микробиоты в инфицировании химических ожогов роговицы. В дальнейшем, диссертантом впервые подобрана комбинация эндогенных антимикробных и низкомолекулярных плацентарных пептидов. Их инкапсулирование в кремнийорганические ниосомы позволило получить антимикробный гель для лечения инфицированного ожога роговицы в эксперименте. Автором изучен уровень цитокинов в слезной жидкости у экспериментальных животных с химическими ожогами роговицы и показана их роль в регуляции механизмов ранозаживления, заключающаяся в стимулировании выработки провоспалительных цитокинов ИЛ-1, являющихся регулятором воспаления. Таким образом, Хералова Наталья Ивановна впервые в результате подбора комбинации низкомолекулярных пептидов, получила новое наружное средство, обладающее антимикробным действием. Это является альтернативой антибиотикотерапии, которая не всегда эффективна из-за формирующейся антибиотикорезистентности.

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

Достоверность полученных результатов обусловлена широчайшим перечнем исследований, которые применил автор. В диссертационной работе Хераловой Натальи Ивановны применялись микробиологические, экспериментальные, клинические, гистологические, иммунологические, биотехнологические, хроматомасс-спектрометрические и статистические методы исследования, что позволило диссертанту сформулировать научно-обоснованные выводы и рекомендации. Обоснованность научных положений также базируется на большом количестве пациентов и биообъектов, с участием которых проводились исследования.

Теоретическая и практическая значимость работы определяется данными о высокой результативности проведенного лечения и перспективой использования предложенного метода в здравоохранении.

Результаты работы используются в учебном процессе на кафедрах микробиологии, а также биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акты внедрения от 07.06.2021 г.). Разработаны технические условия (ТУ № 9158-007-76858530-2019 от 11 ноября 2019 г.) для производства антимикробного препарата на базе малого инновационного предприятия Ставропольского государственного медицинского университета «Регенерация».

Апробация результатов исследования, в том числе публикации в рецензируемых изданиях

Материалы диссертационной работы представлены на 8 научно-практических всероссийских конференциях, в том числе с международным участием. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых изданиях, 1 статья – в другом издании, 1 тезис - в рецензируемом издании, 8 тезисов - в материалах конференций. К оформлению, структуре и содержанию автореферата замечаний нет.

Оценка содержания, завершённости и оформления диссертации

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 128 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 16 рисунками, 21 таблицами. Материалы диссертации включают введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, три главы собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы и практические рекомендации, список литературы, включающий 113 отечественных и 116 зарубежных источников.

Во введении сформулированы цели, задачи, актуальность, научная новизна, положения, выносимые на защиту, степень разработанности темы исследования, методической части, в которой описываются пациенты, биообъекты, методы исследований, представлены личное участие автора в получении результатов и положения, выносимые на защиту, а также степень достоверности и апробация результатов.

Глава **«Обзор литературы»** состоит из разделов, посвященных характеристике микробиоценоза роговицы в норме и при патологии, механизмам повреждения роговицы при ожогах и современным методам лечения, дана чёткая характеристика нанотехнологических приемов для направленной доставки антимикробных пептидов. По результатам анализа данных литературы диссертантом Хераловой Натальей Ивановной сделано заключение, определяющее новизну работы по сравнению с цитируемым материалом.

Раздел, посвященный **результатам собственных исследований**, состоит из двух подразделов. Первый посвящен исследованиям микрофлоры у пациентов с бактериальными осложнениями химических ожогов роговицы, результатам разработки антимикробного ниосомального геля с пептидами, созданию технологии получения антимикробного ниосомального геля с пептидами, исследованиям антимикробной эффективности ниосомальных гелей с пептидами к микроорганизмам, выделенным у пациентов с бактериальными осложнениями химических ожогов и изучению токсичности антимикробного ниосомального геля с пептидами. Второй подраздел посвящен исследованиям эффективность антимикробного ниосомального геля с пептидами у

экспериментальных животных при инфицированном химическом ожоге роговицы. Он содержит результаты исследования уровня цитокинов у экспериментальных животных при инфицированном химическом ожоге роговицы, результаты гистологического исследования эффективности лечения ожогов в эксперименте при применении антимикробного ниосомального геля и результаты изучения регенераторной способности антимикробного ниосомального геля с пептидами после инфицированного ожога в эксперименте.

Диссертационная работа завершается заключением. В «**Заключении**» диссертант систематизирует и обсуждает полученные результаты, сопоставляя их с полученными данными, и ещё раз подчёркивает антимикробную эффективность ниосомального геля с эндогенными антимикробными пептидами. Заключение написано обстоятельно, критично и читается с интересом.

Завершают диссертацию выводы, которые полностью соответствуют поставленным задачам, суммируют главные результаты исследования и свидетельствуют о достижении цели работы. Практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы не вызывают замечаний.

Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации

Автореферат диссертации и публикации автора отражают основные положения диссертационной работы.

Соответствие содержания диссертации научной специальности

1.5.11. – микробиология

Представленная диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.5.11. – микробиология (медицинские науки).

Основные замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по представленной диссертационной работе нет. В ней имеются отдельные стилистические погрешности, не носящие принципиальный характер, которые не умаляют достоинств диссертационного исследования.

1. Некорректно оформлены примечания к рисункам.

2. В тексте некоторые ссылки на источники указаны неверно.

3. В тексте диссертации встречаются неточности:

- стр. 38 *«Каждый цитокин часто имеет много функций и может продуцироваться такими клетками семейства, как интерфероны, факторы некроза опухоли, факторы роста, лимфокины и хемокины»*

Фраза неправильно построена: интерфероны, ФНО, факторы роста, лимфокины и хемокины и есть цитокины.

- стр. 77 *«ФНО- α был обнаружен во всех группах, причём его концентрация не отличалась от нормальных показателей... Понижение концентрации ФНО- α в слёзной жидкости животных с ожоговым поражением глаза объясняется тем, что наступает повреждение кератоцитов, являющихся их продуцентами»*

Выше в исследовании было указано на то, что уровень ФНО увеличивался.

Заключение

Диссертационная работа Хераловой Натальи Ивановны на тему: «Антимикробная активность ниосомального геля при инфицированном ожоге роговицы», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. – микробиология (медицинские науки), выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Базикова Игоря Александровича, является завершённой научной квалификационной работой, в которой на высоком методическом уровне решена актуальная задача по влиянию антимикробных препаратов на инфицированные ожоги роговицы. Анализируя диссертационную работу можно сделать вывод, что по актуальности, научной новизне, практической значимости результатов и объёму проведенных исследований данная работа соответствует требованиям

пункта 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.12.2018 № 1168, от 26.05.2020 № 751, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор Хералова Наталья Ивановна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. – микробиология (медицинские науки).

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №5 от «9» января 2023 г.).

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Омский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Российская Федерация, г. Омск, ул.
Ленина, 12, +7 (3812) 95-70-01 rector@omsk-osma.ru)

доктор медицинских наук,
профессор

 / Николай Викторович Рудаков

Подписи М.И. Ливзан и Н.В. Рудакова заверяю:

Первый проректор Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Министерства здравоохранения Российской Федерации (Российская
Федерация, г. Омск, ул. Ленина, 12, +7 (3812) 95-70-01 rector@omsk-osma.ru)


 И.Г. Штейнборм