«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор
ФГБОУ ВО СтГМУ
Минздрава России
к.м.н., доцент
_____ В.Н.Мажаров
«27» 09 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России)

Диссертация «Антимикробная активность ниосомального геля при инфицированном ожоге роговицы» выполнена на кафедре микробиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2014 г. Хералова Наталья Ивановна окончила Ставропольскую государственную медицинскую академию по специальности лечебное дело. В период подготовки диссертации работала хирургом-офтальмологом в Ставропольской краевой клинической больнице г. Ставрополя.

С 2016 по 2020 гг. Хералова Н.И. проходила обучение в заочной аспирантуре на кафедре микробиологии в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 03.02.03 - микробиология (медицинские науки).

Справка об обучении № 1356 от 1.06.2020 г. выдана Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации. Диплом об окончании аспирантуры № 0126310356721 от 07.07.2020.

Хералова Н.И. продолжила работу над диссертацией в качестве соискателя кафедры микробиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №8 от 31 марта 2021 года заседания Учёного Совета ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России).

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Базиков Игорь Александрович, заведующий кафедрой микробиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация диссертации Хераловой Н.И. «Антимикробная активность ниосомального геля при инфицированном ожоге роговицы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. – микробиология (медицинские науки), проведена на расширенном заседании кафедры микробиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 11 от 30 мая 2022 года).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертация Хераловой Н.И. является законченной научно-квалификационной работой, посвящённой решению актуальной задачи - получение и изучение влияния антимикробных эндогенных пептидов в составе ниосомального геля на микроорганизмы при лечении инфицированного ожога роговицы.

Личный вклад автора заключался в проведении анализа современных литературных источников по теме диссертации, с учетом чего разработаны дизайн исследования, протоколы экспериментов и описаны полученные результаты. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии в планировании и выполнении всех этапов работы. Автор принимал участие в заборе биологического материала и подготовки его к микробиологическим и иммунологическим исследованиям. Бактериологические исследования проведены на базе бактериологической лаборатории подготовки специалистов СтавНИПЧИ Роспотребнадзора совместно с д.м.н. Таран Т.В. Технология получения антимикробного ниосомального геля разработана в лаборатории нанотехнологии лекарственных средств СтГМУ совместно с к.б.н. Мальцевым А.Н. и м.н.с. Седых О.И. Доклинические исследования разработанного препарата выполнены в лаборатории фармакологии Научно-инновационного центра СтГМУ совместно с д.м.н., профессором Бейер Э.В. Гистологические исследования - в патоморфологической лаборатории СтГМУ с участием д.м.н., профессора Боташевой В.С.

При написании диссертационной работы автором самостоятельно выполнен сбор первичных данных, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, активное участие в написании обзорных и оригинальных статей по теме диссертации, сформулированы выводы и перспективы дальнейшей разработки темы.

Степень достоверности результатов проведенных исследований подтверждается проведением диссертантом подробного анализа современной литературы по выбранной теме, определением основных идей научного исследования и его дизайна, а также большим объёмом

исследований при изучении видового состава с привлечением методов статистической обработки данных.

На основании микробиологических и микроскопических методов исследования проанализирован видовой состав нормобиоценоза слезной жидкости и роговицы человека, выделено и идентифицировано 103 культуры микроорганизмов, при изучении которых выявлено преобладание в структуре возбудителей коагулазонегативных стафилококков (*Staphylococcus epidermidis* - 53%), что свидетельствует о том, что условно-патогенная микрофлора может выступать в качестве этиологического агента в инфицировании химических ожогов роговицы.

Впервые подобрана комбинация эндогенных антимикробных и низкомолекулярных плацентарных пептидов из тромбоцитарно-лейкоцитарной массы, на основе которых разработан новый антимикробный гель и отработана технология инкапсулирования пептидов в кремнийорганические ниосомы для повышения биодоступности и биосовместимости полученного геля.

Иммунологические показатели и патоморфологические изменения у экспериментальных животных при лечении инфицированного ожога роговицы впервые продемонстрировали синергию антимикробного и регенераторного действия ниосомального геля, проявленную в оптимизации процессов эпителизации раневой зоны и восстановлению гистологической структуры.

В ходе эксперимента исследован 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 в организме при повреждении тканей глаза.

Доклинические исследования безопасности разработанного антимикробного ниосомального геля с выделенными пептидами в диапазоне переносимых, токсических и летальных доз не приводило к гибели экспериментальных животных и не вызвало изменений их поведения и основных физиологических функций, что свидетельствовало об отсутствии острой токсичности у испытуемого геля.

Теоретическая и практическая значимость

Дополнены современные представления о этиопатогенетической роли условно-патогенной микрофлоры кожи в развитии бактериальных осложнений при химических ожогах роговицы.

Обоснованы новые методологические подходы на основе применения эндогенных антимикробных и низкомолекулярных плацентарных пептидов, инкапсулированных в кремнийорганические ниосомы, в разработке антимикробных и ранозаживляющих наружных средств для полноценного восстановления зрительных функций.

Применение антимикробного ниосомального геля с пептидами в качестве наружного лечебного средства при экспериментальных химических ожогах способствовало более раннему началу эпителизации и сокращению сроков лечения - в 2,2 раза.

При использовании геля выявлено снижение количества осложнений в 2,8 раза, ранозаживление происходило с уменьшением васкуляризации роговицы с 81,2 % до 55,3 % случаев, в сравнении с традиционными методами лечения, что, несомненно, будет оказывать влияние на работоспособность и уровень качества дальнейшей жизни пациентов, перенесших химические ожоги роговицы.

Доказанная антимикробная и регенераторная активность антимикроб-ного ниосомального геля на модели инфицированного ожога роговицы у экспериментальных животных позволяет рекомендовать его применение для лечения инфицированных ожогов роговицы в клинических условиях, в том числе обусловленными антибиотико-резистентными микоорганизмами.

Разработанный антимикробный гель продемонстрировал более высокую антимикробную активность, чем традиционно применяемая 1% тетрациклиновая мазь.

Полученные при выполнении диссертации данные используются в учеб-ном процессе на кафедрах микробиологии, а также биотехнологии Ставропольского государственного медицинского Университета (акты внедрения от 31.05.2022 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».

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертации автором опубликовано 14 работ, в том числе 4 публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов диссертации на соискание учёной степени кандидата наук. Наиболее значимые результаты по теме диссертации:

1. Базиков, И.А. Изучение химического состава пептидов в составе ниосомального препарата «Регенерин» / И.А. Базиков, А.Н. Куличенко, Д.А. Ковалев, А.Н. Мальцев, Н.И. Калинкина (**Н.И. Хералова**), Е.А. Гоптарева, В.И. Королькова // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2017. - Т. 12. № 2.- С. 176-180.

2. Базиков, И.А. Оценка эффективности применения офтальмологического ниосомального геля «Регенерин» в лечении химического ожога роговицы / И.А. Базиков, В.С. Боташева, Н.И. Калинкина (**Н.И. Хералова**), А.Н. Мальцев, Н.Ю. Костюкова, Д.А. Доменюк // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т.13, № 2. – С. 216-220.

3. Калинкина, Н.И. (Н.И. Хералова) Изучение микрофлоры слизистых глаз у животных с бактериальными осложнениями щелочных ожогов роговицы / Н.И. Калинкина (Н.И. Хералова), И.А. Базиков // В сборнике: Материалы V Национального конгресса бактериологов, 16-17 сентября 2019 г. Москва. - Москва, 2019. - С.33.

4. **Хералова, Н.И.** Эффект синергии эндогенных антимикробных и низкомолекулярных плацентарных пептидов в составе ниосомального геля при лечении ожогов, инфицированных антибиотикорезистентными микроорганизмами / Н.И. Хералова, И.А. Базиков, А.Н. Мальцев, О.И. Седых, В.А. Батурин, Рамеш К. Гоял, Мадху Гупта, М.В. Рубайло, Д.Ю. Гуров // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2020. - № 4. - С. 33-36.
5. Базиков, И.А. Антимикробная эффективность ниосомальных форм дефензинов при тепловом воздействии / И.А. Базиков, А.Н. Мальцев, **Н.И. Хералова**, В.А. Зеленский, А.А. Ефременко, М.В. Рубайло // Астраханский медицинский журнал. - 2021. - № 2. - С.37-44.

Соответствие научной специальности

Диссертационная работа Н.И. Хераловой полностью соответствует научной специальности 1.5.11. – микробиология (медицинские науки), а именно пунктам паспорта специальности: 2. Выделение, культивирование, идентификация микроорганизмов; 3. Морфология, физиология, биохимия и генетика микроорганизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Хераловой Натальи Ивановны «Антимикробная активность ниосомального геля при инфицированном ожоге роговицы» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. – микробиология (медицинские науки).

Заключение принято на расширенном заседании кафедры микробиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 30 мая 2022 г. (протокол № 11). Присутствовало на заседании - 10 чел. Докторов медицинских наук - 2, из них по специальности 1.5.11. – микробиология – 2. Результаты голосования: «за» - 10 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол № 11 от 30 мая 2022 г.

Председатель заседания
доцент кафедры микробиологии
к.м.н. Лысогора Елизавета Вильевна

Проректор по научной и инновационной работе
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
355017, Ставрополь, ул.Мира, 310
+78652352331; e-mail: postmaster@stgmu.ru

д.м.н., профессор Коробкеев Александр Анатольевич

Начальник отдела кадров
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России
27 09 2022 г.