

РЕЦЕНЗИЯ

**на диссертацию Ожмухаметовой Эльвиры Келгембаевны на тему:
«Разработка новых мукоадгезивных лекарственных форм для лечения
патологии глаза», представленную на соискание степени доктора
философии PhD по специальности 6D110100-Медицина**

1. Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами (запросами практики и развития науки и техники)

Среди всех существующих систем доставки лекарств в глаза наибольшие трудности вызывает достижение наибольшего времени экспозиции на поверхности роговицы. Актуальность данной проблемы обусловлена тем, что в последнее десятилетие многие авторы отмечают тенденцию к изучению полимеров в медицине, в частности не ионной природы. Наряду с этим, приводятся данные о низкой биодоступности медицинских препаратов при использовании стандартных глазных капель. В связи с этим поиск новых мукоадгезивных лекарственных форм для лечения гнойных кератитов и профилактики грозных осложнений является важной задачей современной фармакологии.

Актуальность изучения полимеров для разработки новых мукоадгезивных лекарственных форм при различных патологиях глаза связана с их важным значением в снижении кратности инстилляций глазных капель в течении суток, потому что гелеобразующие растворы и глазные лекарственные пленки предназначены для однократного применения.

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям

Соискателем получены следующие результаты:

1. Разработанные новые мукоадгезивные лекарственные пленки на основе поли-(акриловой кислоты) и метилцеллюлозы, а также гелеобразующие растворы на основе Pluronic F127 с ципрофлоксацином не вызывают побочных эффектов у животных в эксперименте *in vivo*. Концентрация ципрофлоксацина в 1 глазной пленке и в 70 мкл гелеобразующего раствора на основе Pluronic F127 составляет 0,3 г, которая оказывает необходимый лечебный эффект.

2. Разработанная малоинвазивная методика позволит в экспериментах на лабораторных животных изучать мукоадгезивные лекарственные формы на основе других полимеров. Выявлено, что наибольшей удерживаемостью обладает гелеобразующий раствор на основе полимера Pluronic F127 – 40-50 минут и глазные пленки на основе поли-(акриловой кислоты) и метилцеллюлозы - 50 минут.

3. Экспериментальная модель патологии роговицы в виде гнойной язвы у кроликов позволяет изучить эффективность лечения мукоадгезивными глазными лекарственными пленками на основе поли - (акриловой кислоты) и метилцеллюлозы в пропорции 30-70 % и гелеобразующими растворами на основе полимера Pluronic F127, содержащих ципрофлоксацин.

4. Выявлены статистически значимые изменения температуры тела на протяжении всех 10-ти дней наблюдения на фоне лечения. Так после нанесения травмы разница в температурных данных внутри 7 групп определялась на уровне $p=0,0000$. Группа с применением лечения каплями Ципролет с достоверной разницей уступает группам с применением мягких контактных линз и глазных пленок на фоне поливинилпирролидона ($p=0,0006$). Тогда как гелеобразующий раствор на основе Pluronic F127 вызывает наиболее эффективную положительную динамику снижения температуры со 2-ых суток, чем другие полимерные формы ($p=0,0000$); эффективному снижению уровня КОЕ стафилококка - с 4-х суток ($p=0,001$) и развитию активной регенерации в эпителий роговицы у экспериментальных животных.

5. Рассчитано, что гелеобразующий раствор на основе Pluronic F127 обеспечивает эффективную концентрацию ЦФ в роговице в 5 раз большую, чем при использовании 0,03% капель Ципролета ($p=0,001$).

3. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации

Работа представляет собой экспериментальное исследование.

Эксперименты проводились на базе вивария и лаборатории коллективного пользования при медицинском университете г. Семей.

Экспериментальное исследование проводилось на 147 половозрелых кроликах породы Шиншилла с массой тела от 2500 до 3500 граммов. Для сопоставления данных, полученных у различных групп животных, опыты проводились в стандартизированных условиях. Все животные были сопоставимы по полу, весу и возрасту.

Все экспериментальные животные были разделены на 4 этапа. В первом этапе участвовали 7 групп по 5 кроликов, где определяли мукоадгезивные свойства глазных лекарственных форм: 5 видов глазных пленок и 2 вида гелеобразующих растворов. Результаты первого этапа исследований позволили автору сделать заключение, что предлагаемый способ изучения удерживаемости является малоинвазивной процедурой, создает максимальные асептические условия для проведения экспериментов в полном объеме.

Во второй этап вошли 4 группы по 3 кролика: изучали переносимость применения разработанных пленок на основе поли-(акриловой) кислоты с метилцеллюлозой, гелеобразующего раствора на основе Pluronic F127, мягких контактных линз, содержащих цiproфлоксацин в сравнении с группой контроля, которым закапывали 0,9% физиологический раствор. В эксперименте была изучена общая переносимость подопытными кроликами вновь разработанных лекарственных форм, при этом диссертанту удалось установить, что общего негативного влияния на живой организм не оказывают.

Третий этап включал в себя 7 групп по 10 кроликов, где применяли 5 видов глазных лекарственных форм: капли «Ципролет», гелеобразующий раствор на основе Pluronic F127, глазные пленки на основе поли- (акриловой) кислоты с метилцеллюлозой, глазные пленки на основе поли-

винилпирролидона и мягкие контактные линзы, содержащих цiproфлоксацин. Диссертантом были выявлены статистически значимые различия между всеми группами, которые доказали, что пленки эффективнее, чем капли, тогда как гелеобразующие растворы эффективнее, чем пленки.

И четвертая серия включала в себя 5 групп по 6 кроликов: через 30 минут и 1 час после наложения лекарственной формы сравнивали биодоступность в роговичной ткани глаза кроликов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. В результате исследований на данном этапе диссертантом была выявлена взаимосвязь между применяемой формой и уровнем биодоступности цiproфлоксацина в роговичной ткани глаза. Гелеобразующий раствор обеспечивает в 5 раз большую концентрацию цiproфлоксацина, чем капли «Ципролет».

Полученные в ходе исследования результаты и выводы логично отражены в содержании разделов диссертации. Достоверность выводов и заключений автора подтверждается проведенным экспериментальным дизайном исследования, иллюстративным материалом, докладом результатов работы на международных конференциях, публикациями.

Соискателем показана возможность использования новых мукоадгезивных лекарственных форм для лечения гнойной язвы роговицы на основе полимеров неионной природы, которые предотвратят грозные осложнения в виде формирования дефекта на роговице (бельма).

Для расчётов использовался статистический пакет "SPSS", v.23.0 фирмы "IBM". Для обработки результатов температурных данных, КОЕ была использована описательная статистика, разведочный анализ, ANOVA, с указанием достигнутого уровня значимости с поправкой Бонферони, робастные тесты Уэлча и Брауна-Форсайта, робастная оценка стандартного отклонения, логарифмическая трансформация данных КОЕ, для апостериорного сравнения применены критерии Геймса-Хоуэла. Для оценки величины эффекта качественных данных: гиперемии, гнойного отделяемого, отека, слезотечения был использован анализ таблиц сопряженности на уровне критериев тау-b, тау-с-Кендалла. Для отека и слезотечения использовался анализ таблиц сопряженности с поправкой на уровне критериев χ^2 Пирсона, Йетса, Фишера.

Таким образом, сформулированные в диссертационной работе, выносимые на защиту научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, достоверны и получены при анализе достаточного материала.

4. Степень новизны каждого научного результата (положения), вывода диссертанта, сформулированных в диссертации

Положений диссертации, выносимые на защиту, результаты и выводы, заключения, сформулированные Ожмухаметовой Э.К., обоснованы и достоверны, логически связаны и имеют научное и практическое значение.

Результаты исследований и выводы, полученные при выполнении диссертационной работы, представлены впервые, что следует из анализа литературы, проведенного диссертантом, содержащую исчерпывающую информацию по исследуемой теме работы.

Первые результаты диссертационной работы показали, что разработаны новые мукоадгезивные лекарственные формы в виде глазных пленок на основе поли-(акриловой) кислоты и метилцеллюлозы и гелеобразующие растворы на основе Pluronic F127, которые содержат достаточное количество ципрофлоксацина для оказания лечебного эффекта при гнойной язве роговицы, соответствующие 0,3 граммам.

Второй результат можно охарактеризовать как новый, поскольку исследование проводилось впервые для оценки удерживаемости мукоадгезивных глазных лекарственных форм на основе полимеров Pluronic F127, поли-(акриловой) кислоты и метилцеллюлозы.

Третий результат показал, что гнойная язва роговицы позволит изучать эффективность лечения полимерными глазными лекарственными формами, содержащих антимикробные препараты.

Четвертый результат является новым, поскольку впервые была изучена эффективность лечения гнойной язвы роговицы новыми мукоадгезивными глазными лекарственными пленками, на основе поли – (акриловой) кислоты и метилцеллюлозы, а также на основе Pluronic F127, содержащих в себе фторхинолоновый антибиотик – ципрофлоксацин.

Пятый результат является новым, так как впервые было показано, что применение гелеобразующего раствора на основе Pluronic F127 позволяет обеспечить в 5 раз большую концентрацию ЦФ, чем при методе инстилляции. Данная концентрация антибиотика гарантированно создает эффективное содержание антимикробного препарата в роговице глаза.

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов

Диссертационная работа Ожмухаметовой Эльвиры Келгембаевны представляет собой логически завершенное научное исследование, которое обладает внутренним единством содержания. Диссертация включает в себя разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и обсуждение, заключение, выводы и список использованных источников и приложение. Диссертация имеет стройную и продуманную структуру исследования: цель, задачи, план диссертации соответствует ее основному содержанию и положениям, выносимым на защиту. Цель и задача исследования четко сформулированы диссертантом и последовательно представлено решение каждой задачи в разделах диссертации. Полученные в ходе исследования результаты, выводы и заключение внутренне взаимосвязаны, прослеживается принцип от общего к частному при формулировании выводов и положений, выносимых на защиту.

6. Направленность полученных соискателем результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоритической или прикладной задачи

Для улучшения целевой доставки лекарственных препаратов в ткани глаза автором были разработаны новые лекарственные пленки и гелеобразующие растворы на основе полимеров с выраженными мукоадгезивными свойствами,

изучена переносимость пленок, гелеобразующих растворов, обосновано применение модели патологии глаза в виде гнойной язвы роговицы для изучения эффективности лечения мукоадгезивными новыми формами и рассчитана наивысшая концентрация ципрофлоксацина более, чем в 5 раз при применении гелеобразующих растворов на основе полимеров Pluronic F127.

Полученные соискателем научные результаты вносят большой вклад в развитие фармакологии в целом и офтальмофармакологии в частности и имеют значительное теоретическое и практическое значение.

7. Подтверждение достаточной полноты публикаций основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации

По теме диссертационной работы опубликованы 14 научных трудов, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ККСОН МОН РК (Комитет по контролю в сфере образования и науки МОН Республики Казахстан), 1 статья в издании индексируемой базой Web of Science. Результаты работы представлены в 9 тезисах в сборниках материалов международных конференций, в том числе 1 тезис опубликованы в материалах зарубежной конференции (Ноттингем, Великобритания). Научная работа, раскрытая в научных публикациях, полностью соответствует содержанию диссертационной работы.

8. Соответствие аннотации содержанию диссертации

Аннотация полностью соответствует содержанию диссертации на 3-х языках – казахском, русском и английском.

9. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Оформление и содержание диссертационной работы полностью соответствует требованиям, предъявляемым ККСОН МОН РК. Материал полностью изложен доступно и грамотно.

По содержанию имеются следующие вопросы, которые не меняют общей положительной оценки диссертации:

1. Мукоадгезивные лекарственные формы предполагает полимерные лекарственные формы (в чем разница?).
2. Гелеобразующие растворы для глаз ранее никогда не использовались? Или только на основе Pluronic F127 не использовались?
3. Для какой цели проводился апостериорный анализ температурных данных?
4. Какая концентрация золотистого стафилококка использовалась в моделировании патологии роговицы?
5. В литературном обзоре описывались лекарственные формы для переднего отрезка глаз? В чем разница лечения заднего отрезка глазного яблока?
6. Имеются ли охранные документы на гелеобразующие лекарственные формы на основе Pluronic F127?
7. Ципрофлоксацин не относится к фторхинолонам последнего

поколения, чем обусловлен выбор препарата?

8. Насколько корректно сравнение Pluronic F127 и Pluronic F 68, если последний не обладает свойствами формирования геля?

9. Какова температура тела кроликов в норме?

10. Заключение о возможности присуждения степени доктора философии (PhD) по соответствующей специальности

Подводя итоги рецензирования диссертации Ожмухаметовой Э.К. «Разработка новых мукоадгезивных лекарственных форм для лечения патологии глаза», хочется отметить, что работа является законченным научно-исследовательским трудом, выполненным автором самостоятельно на высоком теоретико-методологическом уровне и имеет прикладное значение. Поскольку фармакология является фундаментальной наукой медицины, то результаты данной диссертационной работы лягут в основу изучения эффективности мукоадгезивных лекарственных форм, содержащих лекарственные препараты любой фармакологической группы.

Диссертационная работа Ожмухаметовой Эльвиры Келгембаевны на тему «Разработка новых мукоадгезивных лекарственных форм для лечения патологий глаза», отвечает всем требованиям Комитета по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, диссертант достоин искомой степени.

Доктор медицинских наук,
доцент, заведующий отделением
офтальмодиагностики ТОО
«Казахский орден “Знак Почета”
научно-исследовательский институт
глазных болезней»

14.06.2019 г.

подпись *заведующий*



Джуматаева З.А.

ок *В.А.*