

УТВЕРЖДАЮ
Ректор федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Уральский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации доктор медицинских
наук, профессор, член-
корреспондент РАН,
заслуженный врач РФ



С.П. Ковтун

2018 г.

Отзыв ведущей организации

на диссертацию Сельской Бэлы Натановны на тему: «Метаболизм коллагена и гликозаминогликанов в коже экспериментальных животных при интрадермальном введении коллагенсодержащего инъекционного препарата», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – Биохимия (медицинские науки).

Актуальность исследования

Старение - закономерный процесс, который, развивается в результате нарастающего с возрастом повреждения организма внутренними и внешними факторами. Оно характеризуется неуклонным прогрессирующим, затрагивает все уровни биологической организации. Однако процесс старения имеет различия во времени и выраженности в отдельных органах, тканях и системах. Достаточно ранние и заметные возрастные изменения демонстрирует кожа, оказывая существенное влияние на качество жизни человека в силу не только эстетических, но и биологических причин. Установление характера метаболических и

физиологических изменений в коже, подверженной комбинированному воздействию возраста и факторов внешней среды, является актуальной задачей как для выявления механизмов развития ассоциированных со старением, заболеваний кожи, так и дальнейшей разработки методов профилактики её ускоренной и преждевременной инволюции.

В коррекции возрастных изменений кожи широкое распространение получили инъекционные методы введения препаратов гиалуронана и коллагена. Перспективность использования коллагенсодержащих препаратов в дерматокосметологии связана с биологической ролью коллагена в коже, однако целый ряд вопросов коллагенотерапии, касающиеся в основном механизма фармакологического эффекта остаются открытыми. С этих позиций диссертационная работа Сельской Б.Н. является актуальной и представляет научный и практический интерес.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационное исследование выполнено по плану научно-исследовательской работы в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации АААА-А17-117121140030-5) и представляет собой разработку важной задачи биохимии и медицины - характеристики изменений биохимических процессов в коже при возрастном старении и оценке влияния препарата немодифицированного коллагена на метаболизм основных биополимеров в зонах его внутридермального введения.

Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе выявлены возрастные изменения метаболизма коллагена кожи экспериментальных животных со снижением нейтрально-соле-растворимой и цитрат-растворимой фракций, увеличением содержания продуктов окислительной модификации белков и перекисного окисления липидов на фоне снижения активности антиоксидантных ферментов.

Впервые установлено, что внутридермальное введение немодифицированного бычьего коллагена в первые сутки вызывает в коже животных зрелого возраста активацию резорбции и катаболизма коллагена,

а в отдалённые сроки (через 3-5 недель) – повышение его содержания с интенсификацией процессов коллагеногенеза. Свидетельством активации биосинтетических функций фибробластов дермы в зонах инъекций коллагена является также увеличение в коже гиалуроновой кислоты, сульфатированных и суммарных гликозаминогликанов с усилением аэробного окисления глюкозы. В зонах интрадермального введения коллагенсодержащего препарата гистохимическими и иммуногистохимическими методами подтверждено в более отдалённые сроки исследования интенсификация процессов пролиферации и увеличение количества и активности фибробластических клеток путём определения маркёров пролиферации (антиген Ki-67 и фактор роста фибробластов-1), специфического выявления уровней коллагена и гликозаминогликанов.

Впервые показано, что в развитии пролиферативных процессов в коже в зонах коллагенотерапии важную роль играет повышение продукции ростовых факторов, в частности инсулиноподобного фактора роста-1, трансформирующего фактора роста бета 1 и фактора роста фибробластов-1.

Выводы диссертации научно обоснованы, базируются на анализе результатов достаточного количества экспериментального материала, полученного с применением современных методов исследования, адекватных поставленным цели и задачам работы. Результаты исследования подвергнуты статистической обработке с применением профессиональной программы. Основные положения работы доложены и обсуждены на российских и региональных научных конференциях, в 14 научных публикациях, в том числе в 7 статьях в научных журналах, рекомендованным ВАК.

Значимость для науки и практики, полученных автором результатов

В ходе диссертационного исследования показан фазовый характер изменений метаболизма основных биополимеров кожи в зонах интрадермальной инъекции препарата нереконструированного коллагена кожи крупного рогатого скота. Установлено, что введение препарата в первые сутки стимулирует катаболизм коллагена с активацией процессов гликолиза и гликогенолиза. Процедура введения препарата методом мезотерапии при этом характеризуется повышением в сыворотке крови цитокинов провоспалительного (интерлейкин-1 бета, фактор некроза опухолей-альфа) характера действия. В более отдалённые сроки инъекция

препарата стимулирует пролиферативные процессы с активацией биосинтетической функции фибробластов с увеличением содержания в коже коллагена, гиалуроновой кислоты и других гликозаминогликанов. При этом наблюдается активация аэробного окисления углеводов, увеличение содержания в сыворотке крови плеiotропных факторов роста – ИФР-1, ТФР- β 1 и ФРФ-1.

Результаты проведенных исследований подтверждают необходимость разработки индивидуальных схем биоревитализации кожи с применением препаратов нативного коллагена в участках, наиболее рано подверженных инволюционным изменениям, с учетом сроков интенсификации пролиферации фибробластов, активации биосинтеза основных биополимеров внеклеточного матрикса. Диссертантом совместно с соавторами разработаны патенты РФ на изобретение N2571686 «Способ омоложения кожи лица у пациентов с анатомо-физиологическими особенностями лицевой части черепа» и промышленный образец №101550, внедренные в практическую деятельность ЗАО «Косметологическая лечебница» (г. Уфа). Основные положения диссертации используются в образовательном процессе кафедр биологической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г.Уфа) и ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (г.Ижевск).

Личный вклад автора

Данные, содержащиеся в работе, получены лично автором или при его непосредственном участии на этапах выполнения диссертационного исследования.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в диссертации результаты возможно использовать в научно-исследовательских учреждениях дерматологического и косметологического профиля при формулировке тематики, постановки цели и задач в новых научных направлениях по комплексной оценке физиологического и метаболического состояния кожи для определения показаний и противопоказаний, обоснования возможных побочных действий, совершенствования и оптимизации уже существующих методик и схем, прогнозирования отдаленных результатов внутридермального введения коллагенсодержащих препаратов

Рекомендуется включить основные результаты и выводы диссертационной работы в лекционный курс биологической химии (биохимии) в разделах биохимия соединительной ткани, биохимия старения, в курс дерматокосметологии при последипломной подготовке медицинских кадров высшей квалификации, а также на циклах профессиональной переподготовки, повышения квалификации и тематического усовершенствования (курсы косметологии, геронтологии и гериатрии).

По теме диссертации всего опубликовано 14 работ, в том числе 7 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК России для опубликования основных научных результатов диссертации, 2 патента.

Степень завершенности исследований и качество оформления диссертации

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста, содержит 10 таблиц, 46 рисунков, имеет классическую рубрикацию, состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, главы результатов исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 299 источников, из которых-162 иностранных, и приложения.

Цель и задачи, поставленные в диссертационной работе, достигнуты, решены, содержатся в положениях, выносимых на защиту, и выводах, которые соответствуют материалам исследования и отражают поставленные задачи. Автореферат диссертации содержит все необходимые разделы и отражает содержание диссертации.

Автором обоснованы практические рекомендации. Всё это позволяет сделать заключение о завершенности научного исследования.

Достоинством диссертации является ее нацеленность на связь метаболических процессов и клеточно-морфологических в коже после воздействия коллагена.

При анализе работы возникли следующие замечания:

- 1. В литературном обзоре излишне подробно охарактеризована молекулярная структура биополимеров кожи, что не**

использовалось затем при обсуждении полученных результатов.

2. В методической главе отсутствует схема или детальное описание дизайна исследования, схемы статистической обработки результатов.
3. В обзоре литературы недостаточно сведений о коррекции возрастной инволюции кожи, а также мотивированный финал этой главы, который бы подвел к формулировке цели именно в таком виде.
4. Автору было бы целесообразно завершить диссертацию концептуальной клеточно – метаболической схемой (на основе в том числе - корреляционного анализа) возрастной инволюции кожи в условиях ее коррекции.

Вопросов не возникло.

Заключение

Диссертация Сельской Бэлы Натановны на тему: «Метаболизм коллагена и гликозаминогликанов в коже экспериментальных животных при интрадермальном введении коллагенсодержащего инъекционного препарата», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – Биохимия (медицинские науки), является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по характеристике возрастных изменений метаболизма основных биополимеров кожи и оптимизации методов профилактики преждевременной инволюции кожи, имеющей важное значение для биохимии и медицины. По актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Б.Н. Сельской полностью соответствует критериям п.9 (абзац 2) «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями, внесенными постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Сельская Бэла Натановна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности : 03.01.04 – Биохимия (медицинские науки).

Диссертация и отзыв на диссертацию Бэлы Натановны Сельской обсуждены на расширенном заседании кафедры биохимии (протокол № 2 от 13 ноября 2018 г.) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Заведующий кафедрой биохимии
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук (14.03.03 - Патологическая физиология)
профессор

Мещанинов Виктор Николаевич

620026, г. Екатеринбург, ул. Декабристов 32. Тел.: 8(343)214-85-53.
E-mail: kafedra.biohimii@yandex.ru

Подпись профессора Мещанинова В.Н.

ЗАВЕРЯЮ

Начальник Управления кадров
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Петренюк В.Д.

«15» ноября 2018 г.

