

УТВЕРЖДАЮ

И. о. ректора ФГБОУ ВО  
Уральского государственного  
медицинского университета  
Минздрава России  
доктор медицинских наук  
профессор член-корреспондент РАН  
заслуженный врач РФ

  
О.П. Ковтун

«22» декабря 2017 г.

**Отзыв  
ведущей организации**

на диссертацию Галеевой Айгуль Гафуровны на тему: «Локальные изменения метаболизма кожи при внутридермальном введении нестабилизированной высокомолекулярной гиалуроновой кислоты в эксперименте», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – Биохимия (медицинские науки).

**Актуальность исследования.**

Закономерным демографическим показателем во всех экономически развитых странах мира стало увеличение доли населения старшей возрастной группы. Процесс старения организма на сегодняшний день представляется многопричинным и разноплановым по патогенетическим и патохимическим механизмам, что отчасти обусловлено нерешенностью вопроса о поиске и выявлении единой причины старения и создания на этой основе радикальных этиотропных геропротекторных мероприятий. В данных условиях важной задачей современной медицины становится повышение качества жизни за счет использования патогенетических и симптоматических средств коррекции. Кожа как орган при изучении процесса старения выгодно отличается от внутренних органов тем, что испытывает на себе максимально возможное влияние факторов внешней среды. Однако, не включаемая обычно в круг жизненно важных органов, по-видимому, не будет субстратом для обнаружения

единой истинной причины старения организма. Состояние кожных покровов вносит значительный вклад в процесс продления и повышения качества жизни. Особенно широкое применение в дермато-косметологии и эстетической медицине среди воздействий, используемых для омоложения кожи, получили инъекционные методы с введением препаратов гиалуроновой кислоты. Однако механизмы формирования терапевтического эффекта их применения на метаболическом уровне остаются неясными, так как имеющиеся данные литературы об эффективности их применения основываются преимущественно на клинических наблюдениях. Последнее обстоятельство не позволяет дифференцированно и осмысленно подходить к определению показаний и противопоказаний, пониманию механизмов возможных побочных действий, совершенствовать уже существующую методологию, прогнозировать отдаленные результаты. Диссертационное исследование, направленное на решение данной проблемы, является актуальной задачей биохимии и медицины.

**Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.**

Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательской работы в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» (номер госрегистрации АААА-А17-117121140030-5) и представляет собой разработку одной из важных задач медицины и биохимии – выявление метаболических сдвигов кожи при инволюции органа и характера влияния высокомолекулярного гиалуронана на сбалансированность биохимических процессов кожи в зонах его внутридермального введения. Работа тесно связана с другими медицинскими научными направлениями: геронтологией и гериатрией, дерматологией, косметологией и эстетической медициной.

**Новизна полученных результатов, выводов и рекомендации, сформулированных в диссертации.**

В диссертационной работе впервые изучена динамика метаболизма углеводов, изменений процессов липопероксидации, окислительной модификации белков и активности ферментов антиоксидантной защиты в коже у экспериментальных животных зрелого возраста в зонах интрадермальной

инъекции методом мезотерапии высокомолекулярной немодифицированной гиалуроновой кислоты.

Доказано, что внутридермальное введение гиалуронана в отдаленные сроки эффективно усиливает аэробное окисление углеводов путем, стимулирует увеличение в коже уровня основных биополимеров внеклеточного матрикса – коллагена, гиалуронана и суммарных гликозаминогликанов, свидетельствуя об активности функционального состояния фибробласта.

Выявлен антиоксидантный эффект высокомолекулярной гиалуроновой кислоты. Впервые показано, что усиление регенеративных процессов с пролиферацией клеток кожи и повышение биосинтетической функциональной активности фибробластов в области интрадермального введения гиалуронана связана с увеличением экспрессии факторов роста – инсулиноподобного ростового фактора – 1, трансформирующего фактора роста – бета 1 и фактора роста фибробластов – 1.

Выводы диссертации научно обоснованы, базируются на анализе достаточного количества экспериментального матрикса с применением современных методов исследования, адекватны поставленной цели и задачам научной работы. Экспериментальный материал обработан с применением современных методов статистической обработки. Результаты диссертационной работы широко обсуждены в научной литературе.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

В процессе работы определен фазовый характер изменений окислительного метаболизма углеводов в коже при внутридермальном введении гиалуроновой кислоты – в ближайшем периоде после инъекции усиления анаэробного окисления с активацией гликогенолиза, а в отдалённые сроки интенсификация аэробных путей с увеличением потребления глюкозы на биоэнергетические и пластические цели.

Установлен характер экспрессии и участия ряда цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ) и факторов роста (ИФР-1, ТФР- $\beta$ 1), изменения состояния процессов про-антиоксидантной системы в механизмах метаболических эффектов на кожу внутридермально введённой гиалуроновой кислоты. Доказана интенсификация процессов пролиферации, дифференцировки и функциональной активности фибробластов дермы, приводящие к увеличению содержания гликозаминогликанов, гиалуронана и коллагена кожи в зонах введения нативного гиалуронана.

Результаты диссертационной работы подтверждают необходимость разработки индивидуальных схем биоревитализации участков инволюционно измененной кожи с применением препаратов нативной гиалуроновой кислоты с учётом сроков интенсификации пролиферации фибробластов, стимуляции биосинтетических процессов собственных компонентов внеклеточного матрикса кожи. Разработаны «Способы омоложения лица у пациентов с анатомо-физиологическими особенностями лицевой части черепа» (патент RU на изобретение № 257168) и «Схема алгоритма коррекции возрастных изменений верхней трети лица» (патент на промышленный образец РФ № 101551), внедрённые в практическую деятельность ЗАО «Косметологическая лечебница», г. Уфа. Результаты диссертационной работы включены в лекционный курс кафедры биохимии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (г. Уфа) и в учебный процесс кафедры биохимии ФГБОУ ВО ИжГМА Минздрава России.

### **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**

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

Результаты, полученные в работе, рекомендуется использовать НИИ дерматологического и косметологического профиля федерального и областного уровня для формулировки тематики, постановки цели и задач в новых научных направлениях по доклинической разработке клинико-диагностической панели комплексной оценки состояния обмена веществ кожи для определения показаний и противопоказаний, обоснования механизмов возможных побочных действий, совершенствования уже существующей методологии, прогнозирования отдаленных результатов интрадермального введения гиалуроновой кислоты.

Всего по теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе из них 7 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертационных исследований, в том числе 2 патента.

### **Степень завершенности исследования и качество оформления диссертации.**

Цель и задачи, поставленные в диссертационной работе, достигнуты и содержатся в положениях, выносимых на защиту, и выводах, что позволяет сделать заключение о завершенности научного исследования.

Диссертация имеет классическую рубрику и изложена по общепринятой схеме на 174 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы. Работа иллюстрирована 38 рисунками и 12 таблицами. Список литературы содержит 275 источников, из которых 112 – отечественных, 163 – иностранных.

Автореферат диссертации содержит все необходимые разделы и отражает содержание диссертации.

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

### **При анализе работы возникли следующие замечания:**

1. В разделе «актуальность исследования» отсутствует в достаточной степени мотивированный финал, который бы подвел к формулировке цели именно в таком виде ?
2. В дизайне исследования не была предусмотрена схема, нацеленная на исследование возраст-зависимых изменений метаболизма и морфологии кожи в условиях введения гиалуроновой кислоты, что снизило информативность полученных данных. Присутствие в дизайне исследования третьей возрастной группы животных - старого возраста могло бы повысить значимость исследования ?
3. Автор не определил в достаточной степени роль и место изученного им механизма воздействия гиалуроновой кислоты на

## метаболизм и гистологию кожи в системе координат общего спектра геропрфилактических мероприятий ?

**Высказанные замечания не умаляют значимости работы.**

**При анализе работы возникли следующие вопросы:**

- 1. Какие конкретные биохимические процессы в работе имеются в виду под выражением; «Усиление аэробного окисления углеводов по дихотомическому и аптомическому путям...» (стр. 8 диссертации, стр. 6 автореферата) ?**
- 2. Почему, по мнению автора, отсутствие ковалентной связи молекулы гиалуроновой кислоты с другими биополимерами делает ее «физиологичной и безопасной» (по стр. 4 диссертации 3 и 4 абзацу)?**

### **Заключение**

Диссертация Галеевой Айгуль Гафуровны на тему: «Локальные изменения метаболизма кожи при внутридермальном введении нестабилизированной высокомолекулярной гиалуроновой кислоты в эксперименте», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по характеристике возрастных изменений метаболизма и оптимизации методов профилактики преждевременной инволюции кожи, имеющие существенное значение для биохимии и медицины. Диссертационная работа Айгуль Гафуровны Галеевой по своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов полностью соответствует п.9 (абзац 2) «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. с изменениями, внесенными постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Айгуль Гафуровна Галеева заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 03.01.04 – биохимия (медицинские науки).

Диссертация и отзыв на диссертацию Айгуль Гафуровны Галеевой обсуждены на расширенном совещании кафедры биохимии (протокол № 4 от 22 декабря 2017 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, профессор

Мещанинов Виктор Николаевич

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

Подпись профессора Мещанинова В.Н.  
ЗАВЕРЯЮ  
Начальник Управления кадров  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России



Петренко В.Д.

«22» декабря 2017 г.