

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.014.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ "КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК
аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 14.12.2021 г. № 17

О присуждении Сергеевой Юлии Анатольевне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация "Экспериментальное обоснование использования D-аспарагина для подготовки реципиентной зоны к липофилингу" по специальности 3.3.3. Патологическая физиология принята к защите 11.10.2021 г., протокол № 16, диссертационным советом 21.2.014.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4, действующим на основании приказа Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки Министерства образования Российской Федерации от 16.01.2009 г. № 34-1, приказом Минобрнауки России от 11.04.2012 г. № 105/нк совет признан соответствующим Положению о совете по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук.

Сергеева Юлия Анатольевна, 1987 года рождения. В 2009 году окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Кубанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию". С 2016 г. по 2020 г. обучалась в аспирантуре (заочная форма обучения) в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре общей и

клинической патологической физиологии. Работает врачом пластическим хирургом в государственном бюджетном учреждении здравоохранения "Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи" министерства здравоохранения Краснодарского края.

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре общей и клинической патологической физиологии.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Каде Азамат Халидович, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и клинической патологической физиологии, заведующий кафедрой.

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Гайворонская Татьяна Владимировна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, заведующая кафедрой.

Официальные оппоненты:

1. Михайличенко Вячеслав Юрьевич (гражданин России), доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского", Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, заведующий кафедрой;

2. Зиновьев Евгений Владимирович (гражданин России), доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им.

И.И. Джанелидзе", отдел термических поражений, руководитель отдела – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, в своем положительном заключении, подписанном Бяловским Юрием Юльевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой патофизиологии, указала, что "диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней"..., а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология".

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях и приравненных к ним опубликовано 6 работ. Краткая характеристика работ (вид, количество, объем в страницах, творческий вклад в %): статьи в журналах – 4, 24, 70; патенты на изобретение – 2, 29, 46; материалы конференций – 3, 3, 96. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Повышение эффективности липофилинга при лечении экспериментальных рубцов кожи с помощью D-аспарагина / Ю.А. Сергеева, А.Х. Каде, Т.В. Гайворонская [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 41-47.

2. Влияние D-аспарагина на пролиферативную активность дермальных фибробластов человека / Ю.А. Сергеева, А.И. Трофименко, Т.В. Федоренко [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 3. – С. 360-363.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: Васильева Сергея Александровича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего

кафедрой пластической хирургии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации и Малышева Игоря Юрьевича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзывы критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что специалисты указанных организаций являются известными и признанными учеными данной отрасли медицины, что подтверждается наличием соответствующих научных публикаций, размещенных на сайте: <http://www.ksma.ru>.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработаны** новые представления о влиянии D-аспарагина на пролиферативную активность первичной культуры дермальных фибробластов; течение раневого процесса, эпителизацию, ремоделирование раневых поверхностей, рубцеобразование в эксперименте у крыс; **предложено** экспериментальное обоснование возможности коррекции патологических кожных рубцов у крыс посредством липофилинга с предшествующей подготовкой реципиентной зоны D-аспарагином; **доказано**, что D-аспарагин оказывает дозозависимое влияние на пролиферативную активность первичной культуры дермальных фибробластов, а его применение для подготовки реципиентной зоны повышает эффективность процедуры липофилинга в эксперименте у крыс; **введено** важное уточнение по поводу применения ХТТ (2,3-бис-(2-метокси-4-нитро-5-сульфобензил)-2Н-тетразолий-5-карбоксамид) - теста для оценки пролиферативной и метаболической активности клеточной культуры в условиях ее нахождения в питательной среде с D-аспарагином.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказаны** положения, вносящие вклад в расширение представлений о механизмах влияния D-аспарагина на пролиферативную активность первичной культуры дермальных фибробластов человека; течение раневого процесса, эпителизацию, ремоделирование раневых поверхностей и рубцеобразование в эксперименте у крыс; **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе культуральных, гистологических, цитологических, иммуногистохимических, иммуноцитохимических, гистоморфометрических, статистических; **изложены** доказательства влияния D-аспарагина на пролиферативную активность первичной культуры дермальных фибробластов; толщину эпидермиса и дермы, восстановление структуры кожи в зоне патологического кожного рубца, снижение степени резорбции липографта, а также уменьшение выраженности фиброза и хронического воспаления, повышение плотности капиллярной сети в зоне введения липоаспирата в эксперименте у крыс; **раскрыты** возможности коррекции патологических кожных рубцов у крыс посредством липофилинга с предшествующей подготовкой реципиентной зоны D-аспарагином; **изучено** влияние D-аспарагина на строение кожи в зоне проведения липофилинга на модели дермального рубца в эксперименте у крыс, а также пролиферативную и метаболическую активность культуры дермальных фибробластов и их морфологию; **проведена модернизация** методики экспериментального моделирования патологического гипертрофического кожного рубца у крыс.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **разработана и внедрена** в экспериментальную практику и образовательный процесс концепция об обоснованном влиянии D-аспарагина на пролиферативную активность соматических клеток млекопитающих; **определены** перспективы возможности использования D-аспарагина для разработки нового класса противорубцовых препаратов; **созданы** практические рекомендации по проведению оценки пролиферативной

активности фибробластов на фоне применения D-аминокислот; **представлены** аргументы о целесообразности проведения доклинических испытаний нового метода лечения гипертрофических и келоидных кожных рубцов включающего липофилинг с предварительным применением D-аспарагина.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: **теория** диссертации построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными по диссертации; **идея** базируется на анализе экспериментального изучения антипролиферативных свойств D-аспарагина и обобщении передового опыта специалистов в области патологической физиологии, челюстно-лицевой, реконструктивной и пластической хирургии; **использованы** данные современных методов исследования, общепризнанные в мировой и отечественной науке; **установлено** качественное и количественное соответствие авторских результатов с представленными в независимых источниках по данной тематике; **использованы** современные методики сбора и анализа первичных данных.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования, получении, обработке и интерпретации данных лабораторных и экспериментальных исследований, в планировании и проведении экспериментов с участием лабораторных животных, сборе образцов для лабораторных исследований, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания и вопросы:

1. Главным триггером превращения стволовых и жировых клеток в фибробласты и рубцовую ткань, является гипоксия. Как вы считаете, за счет чего предотвращается этот механизм при липофилинге?
2. Какие главные факторы в модифицированной вами методике липофилинга играют роль в ремоделировании рубца?
3. Какова на ваш взгляд перспектива использования фактора роста сосудов при липофилинге?

4. Представленный раздел во введении о научной новизне диссертационного исследования содержит лишь развернутые теоретические сведения о возможной физиологической роли рассматриваемых явлений и фактов, без указаний на конкретные результаты, полученные лично соискателем в ходе исследования, которые следовало бы изложить в этом разделе.

5. Часто встречающийся в тексте диссертации термин «дермальный рубец» следует признать неудачным и весьма ошибочным, не соответствующим имеющимся клиническим и патофизиологическим классификациям патологических рубцов. Как свидетельствуют даже результаты работы Ю.А. Сергеевой, в процесс формирования рубца по предложенной модели вовлекаются как подлежащие ткани, так и эпидермис.

6. Приводимые соискателем результаты собственных исследований оценивают динамику развития рубцовой ткани весьма ограниченный срок наблюдения – лишь два месяца после воспроизведения, тогда как процессы роста, созревания и реорганизации рубцовой ткани в коже более продолжительны и соответствуют периоду до 12 месяцев.

7. Имеются пунктуационные ошибки, что снижает впечатление от текста, например: стр. 5. «Несмотря на наличие множества работ подтверждающих позитивное влияние липофилинга при лечении кожных рубцов, существуют единичные исследования, в ходе которых не удалось доказать его эффективность (Gal S., Ramirez J.I., Maguina P., 2017)», стр. 6. «В отличие от вышеуказанных препаратов D-аспарагин, является естественным метаболитом в организме млекопитающих, при этом обладая антипролиферативной активностью», стр. 6. «. . .открыты ферменты поддерживающие постоянство концентрации», стр. 8. «Так как, D-аспартат и D-аспарагин являются оптическими изомерами L-аспартата и L- 9 аспарагина (протеиногенные аминокислоты), то», стр. 11. «В случае липофилинга на фиброзированных тканях, зачастую наблюдающийся в реципиентной зоне, недостаточный уровень кровообращения (K. Mineda et al., 2014), является...».

Согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011 Национальный стандарт Российской Федерации (Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу Диссертация и Автореферат Диссертации) библиографические ссылки в тексте диссертации оформляют в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.5: отсылки в тексте документа заключают в квадратные скобки, DOI в библиографии не указывается.

Соискатель Сергеева Ю.А. убедительно ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы, согласилась со всеми замечаниями и привела собственную аргументацию по следующим:

1. Липофилинг не предотвращает гипоксию, но мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани оказывают противовоспалительное, иммуносупрессивное и противорубцовое влияние.

2. Применение D-аспарагина на 5-е и 12-е сутки от начала моделирования кожного рубца, модулирует пролиферацию дермальных фибробластов и тормозит рубцеобразование, за счет чего к моменту проведения липофилинга на 42-е сутки эксперимента создаются более благоприятные условия для приживления липоаспирата. По данным литературы ключевая роль в позитивном влиянии липофилинга на ремоделирование рубцовой ткани принадлежит мезенхимальным стволовым клеткам жировой ткани и продуцируемыми ими биологически активным веществам, в том числе – HGF, IL-10, NO.

3. По данным литературы известно, что VEGF улучшает васкуляризацию и повышает приживаемость липографта. Имеются работы обсуждающие связь между VEGF и риском развития рака молочной железы при липофилинге груди. По данным литературы VEGF стимулирует формирование рубцовой ткани, что также является нежелательным эффектом в случае применения липофилинга для коррекции рубцов.

4. В разделе научная новизна представлены обобщенные результаты исследования, с учетом их фундаментальной значимости и потенциала для разработки новых антипролиферативных препаратов. Приведенные данные

являются оригинальными, нигде в доступной литературе данный вопрос подробно не изучался.

5. С замечанием по поводу использования термина «дермальный рубец» согласна. Однако при изучении англоязычной литературы в области патофизиологии кожных рубцов термин «dermal scar» используется столь же часто, как и «cutaneous scar». В пользу использования термина «дермальный рубец» служит то, что моделирование кожного рубца у крыс проводилось путем интрадермального введения фиброзанта.

6. Использованные в работе сроки фигурируют в ряде исследований посвященных применению липофилинга на рубцах у крыс. Авторы указывают весьма отличающиеся сроки ремоделирования рубцовой ткани у крыс (от 8 до 24 недель). Продолжительность эксперимента от начала моделирования кожного рубца до забора биоматериала для проведения дальнейших исследований составила 15 недель (105 дней), у человека в данный срок наблюдается разгар процессов ремоделирования и созревания рубцовой ткани.

7. С замечаниями ведущей организации по поводу пунктуационных ошибок и оформления библиографических ссылок полностью согласна.

На заседании 14.12.2021 г. диссертационный совет принял решение за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи, имеющей важное значение для развития патологической физиологии – установление биологической роли D-аминокислот, в части влияния D-аспарагина на пролиферативную активность культуры дермальных фибробластов; течение раневого процесса, эпителизацию и ремоделирование раневых поверхностей, приживление липографта, рубцеобразование на модели патологического кожного рубца в эксперименте у крыс – присудить Ю.А. Сергеевой ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 3.3.3. Патологическая физиология, участвовавших в заседании, из

25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Результаты открытого голосования по проекту заключения: за – 19, единогласно.

Председатель
диссертационного совета 21.2.014.02
доктор медицинских наук,
профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.014.02
доктор медицинских наук,
профессор

Быков
Илья Михайлович



Лапина
Наталья Викторовна