

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Рязанский государственный  
медицинский университет имени  
академика И.П. Павлова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук,  
профессор \_\_\_\_\_

«08» \_\_\_\_\_ 2021 г.



## ОТЗЫВ

### ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Сергеевой Юлии Анатольевны на тему «Экспериментальное обоснование использования D-аспарагина для подготовки реципиентной зоны к липофилингу», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

#### Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Сергеевой Юлии Анатольевны на тему: «Экспериментальное обоснование использования D-аспарагина для подготовки реципиентной зоны к липофилингу» посвящена актуальной проблеме современной медицины - изучить влияние D-аспарагина на пролиферативную активность первичной культуры дермальных фибробластов человека и разработать оптимальный способ его применения при подготовке реципиентной зоны для проведения липофилинга на рубцах.

В настоящее время все большую актуальность приобретают исследования, направленные на повышение эффективности липофилинга при лечении кожных рубцов. Рубцы оказывают огромное физиологическое и психологическое воздействие на пациентов. Возникновение грубых рубцов часто приводит к развитию нервно-психических расстройств, вплоть до случаев тяжелой депрессии и постоянной нетрудоспособности.

Профилактика развития патологических рубцов кожи (при хирургических вмешательствах) и их лечение (коррекция) рубцов представляет собой важную

медико-социальную проблему. Успешное приживление липографта наблюдается при достаточном уровне кровоснабжения реципиентной зоны. В случае липофилинга на рубцовой ткани, его относительно низкая эффективность лимитирована прежде всего недостаточным уровнем кровоснабжения, что обуславливает необходимость разработки новых способов подготовки реципиентной зоны.

Многообещающим способом подготовки реципиентной зоны с целью последующего применения липофилинга для лечения гипертрофических и келоидных рубцов может стать использование препаратов с антипролиферативной активностью, таких как, 5-фторурацил, митомидин С, блеомицин, метотрексат, глюкокортикоиды, интерфероны.

В отличие от вышеуказанных препаратов D-аспарагин, является естественным метаболитом в организме млекопитающих, при этом обладая антипролиферативной активностью, имеет более благоприятный профиль безопасности, что показывает потенциал данной молекулы в качестве основы для разработки нового класса противорубцовых препаратов.

Учитывая все вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что актуальность темы рассматриваемого диссертационного исследования не вызывает сомнений.

### **Научная и практическая значимость результатов**

Автором в ходе выполнения данного экспериментального исследования получены данные, которые дополняют современные представления о биологической роли D-аминокислот в организме млекопитающих и человека, в частности влиянии D-аспарагина на пролиферативную активность дермальных фибробластов человека, течение раневого процесса, эпителизацию и ремоделирование раневых поверхностей.

Учитывая результаты культуральной части исследования, становится очевидным, что помимо опосредованного через воздействие на глутаматные рецепторы, у D-аспартата и D-аспарагина могут быть и иные механизмы влияния на пролиферативную активность клеток. Так как, D-аспартат и D-



аспарагин являются оптическими изомерами L-аспартата и L-аспарагина (протеиногенные аминокислоты), то не исключается их влияние на трансляцию белка, конкуренция за места связывания и ингибирование ферментов участвующих в обмене их L-форм, посттрансляционная модификация и изменение функционирования структурных белков, рецепторов, ферментов.

Учитывая факт возможного влияния данных D-аминокислот на процессы трансляции, недавние открытия глутаматных рецепторов на периферии, а также интегративную роль нейроиммунноэндокринной регуляции и влияние на нее D-аспартата можно выдвинуть гипотезу о возможном наличии влияния D-аспартата и D-аспарагина на жизнедеятельность и, как следствие, пролиферативную активность практически всех типов соматических клеток млекопитающих. В связи с чем, представляет интерес изучение роли D-аспартата и D-аспарагина в патофизиологии раневого процесса.

Результаты диссертационного исследования Ю.А. Сергеевой могут быть использованы для продолжения научно обоснованного поиска новых противорубцовых средств, а также для улучшения результатов липофилинга в условиях его последующего применения для лечения повреждений с высоким риском развития фиброза.

Основные результаты проведенного исследования используются в научно-исследовательской и педагогической работе кафедры общей и клинической патологической физиологии, кафедры биологии с курсом медицинской генетики, кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

На основании вышеизложенного рассматриваемая работа представляется как современное актуальное исследование, имеющее высокую степень востребованности и значимости как для фундаментальной науки, так и для практической медицины.

## **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений**

Об обоснованности и достоверности научных положений работы свидетельствует достаточный объём выполненных экспериментальных исследований и полученных лабораторных данных, использование в работе широкого спектра современных методов исследования адекватных поставленным задачам, статистическая обработка полученных данных с использованием специализированного современного программного обеспечения, наличие достаточного количества отечественных и зарубежных литературных источников при составлении литературно-библиографической справки.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом**

Диссертация Ю.А. Сергеевой изложена на 148 страницах машинописного текста, включает 14 таблиц и 29 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы отражающей результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержащего 13 отечественных и 272 иностранных источников и 5 приложений.

Введение дает полное и достаточно информативное представление об актуальности рецензируемой работы. В нем четко сформулирована цель и подробно расписаны задачи исследования, наглядно представлена научная новизна, имеются развернутые данные о ценности работы для фундаментальной науки и ее практической значимости. В целом, ознакомившись с введением, можно заключить, что автором аргументировано и грамотно сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, приведены основные положения, выносимые на защиту, отмечен личный вклад и апробация результатов исследования. В главе 1 (обзоре литературы), состоящей из 3 разделов автором приведена характеристика липофилинга как метода лечения кожных рубцов, подробно рассмотрены данные литературы о



биологической роли и метаболизме D-аспартата и D-аспарагина, а также проанализированы возможные механизмы, опосредующие влияние D-аспартата и D-аспарагина на пролиферативную активность клеток млекопитающих. Глава 2 (Методология и методы исследования) содержит детальное описание объекта и методов исследования, раскрывает методические особенности работы с культурой дермальных фибробластов человека, лабораторными животными и полученным биоматериалом, статистической обработки полученных результатов. Глава 3 посвящена изложению результатов исследования, полученных автором в ходе выполнения экспериментального раздела работы на культуре дермальных фибробластов человека и на лабораторных животных. В 4-й главе автор проводит сопоставление собственных результатов полученных при помощи разных методов, использованных в данной работе и описанных в главе 2, их обобщение и трактовку с учетом актуальных литературных данных. Раскрывает наиболее вероятные механизмы наблюдаемых явлений. В заключении приводится обобщение полученных результатов. Работа имеет вид и структуру законченного научного исследования.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации Ю.А. Сергеевой «Экспериментальное обоснование использования D-аспарагина для подготовки реципиентной зоны к липофилингу», в полной мере соответствует основным положениям диссертации и оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями. В нем подробно описаны методология и методы исследования, передано основное содержание работы в виде результатов исследования. Выводы, приведенные в автореферате, соответствуют таковым в диссертации.

#### **Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

Основные результаты диссертации изложены в 9 печатных работах, из них 6 опубликовано в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для

опубликования основных научных результатов диссертаций. По результатам проведенной диссертационной работы получено 2 патента РФ на изобретение.

### **Замечания**

Основные замечания касаются редакционного содержания диссертационной работы. 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 (S. Gal, J.I. Ramirez, P. Maguina, 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.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Указанные выше недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей



положительной оценке работы и не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Юлии Анатольевны Сергеевой «Экспериментальное обоснование использования D-аспарагина для подготовки реципиентной зоны к липофилингу», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, по своей форме и научному содержанию соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Ю.А. Сергеева заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Диссертация обсуждена, отзыв заслушан и одобрен на заседании кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России «08» ноября 2021 года, протокол № 4.

Заведующий кафедрой патофизиологии  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
д.м.н., профессор

Подпись профессора Ю.Ю. Бяловского заверяю:  
проректор по научной работе и инновационному развитию  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
д.м.н., профессор



Бяловский Юрий Юльевич



Сучков И.А.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9  
тел. 8(4912)971801, факс 8(4912)971808, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
«Рязанский государственный  
медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)  
ул. Высоковольтная, д.9, г. Рязань, 390026  
Тел. (4912) 97-18-01 Факс (4912)97-18-08  
E-mail: [rzgmu@rzgmu.ru](mailto:rzgmu@rzgmu.ru) [www.rzgmu.ru](http://www.rzgmu.ru)  
ОКПО 01963485 ОГРН 1036212013408  
ИНН/КПП 6228013199/623401001

08.10.2021 № 871

на № \_\_\_\_\_

## СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по кандидатской диссертации Сергеевой Юлии Анатольевны на тему «Экспериментальное обоснование использования D-аспарагина для подготовки реципиентной зоны к липофилингу» по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, медицинские науки, представленной к защите в диссертационный совет 21.2.014.02, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063, г. Краснодар, улица Седина, дом 4, т. (861)2625018), адрес электронной почты: [corpus@ksma.kubannet.ru](mailto:corpus@ksma.kubannet.ru), адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru>.

Полное и сокращённое название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Место нахождения	г. Рязань
Почтовый адрес	390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9



ГОСТ Р ИСО 9001-2015





Телефон	+7(4912)97-18-01
Адрес электронной почты	rzgmu@rzgmu.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	<a href="http://www.rzgmu.ru">www.rzgmu.ru</a>
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание руководителя (заместителя руководителя) ведущей организации, утвердившего отзыв ведущей организации	Калинин Роман Евгеньевич, ректор, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание, должность, наименование подразделения, где работает сотрудник, составивший отзыв ведущей организации	Бяловский Юрий Юльевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет ( <i>не более 15 публикаций</i> )	<p>1. Лаевский, С.Е. Изучение ранозаживляющих свойств салицилата цинка / С.Е. Лаевский, К.А. Иншакова, Ю.Ю. Бяловский [и др.] // Бутлеровские сообщения. – 2020. – Т. 62, № 4. – С. 109-115.</p> <p>2. Репина, Н.Б. Прогнозирование тазовых перитонеальных спаек на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин с хронической тазовой болью / Н.Б. Репина, М.Н. Дмитриева, А.А. Никифоров [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 70, № 2. – С. 29-37.</p> <p>3. Федосеев, А.В. Макролиды: неантибактериальные эффекты в лечении полнослойных кожных ран у крыс на фоне аллоксанового диабета / А.В. Федосеев, Р.В. Сифоров, С.Ю. Муравьев [и др.] // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 97-105.</p> <p>4. Федосеев, А.В. Применение макролидов в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / А.В. Федосеев,</p>

Р.В. Сифоров, С.Ю. Муравьев [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 95-98.

5. Федосеев, А.В. Динамика раневого процесса при терапии кларитромицином у крыс при экспериментальном диабете / А.В. Федосеев, Р.В. Сифоров, С.Ю. Муравьев // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 257-261.

6. Качанова, Т.А. Устранение рубцовых деформаций лица и тела методом липофилинга / Т.А. Качанова, В.А. Юдин, В.П. Кочуков // Хирургическая практика. – 2017. № 3. – С. 30-33.

7. Савкин, И.Д. Коррекция лимфоциркуляции у пациентов с синдромом диабетической стопы / И.Д. Савкин, В.А. Юдин // Хирургическая практика. – 2017. – № 1. – С. 42-44.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель Сергеева Юлия Анатольевна не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ректор



Р.Е. Калинин