ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой анатомии человека факультета фундаментальной медицины НОИ фундаментальной медицины им. В.И. Покровского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Минздрава России Абдувосидова Хуршеда Абдувохидовича на диссертацию Рахметовой Камилы Камильджановны на тему «Исследование механизмов влияния глицил-гистидил-лизина и его аналогов на процессы регенерации при кожной ране в эксперименте», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность темы диссертации

За последнее десятилетие в связи с военными конфликтами, а также большим количеством дорожно-транспортных происшествий, техногенных и природных катастроф, изменяется структура травматизма, преобладание комбинированных травм, сопровождающиеся повреждением большого объема кожи и мягких тканей, их инфицированием и нагноением, в том числе с генерализацией воспалительного процесса. Сроки оказания своевременной адекватной медицинской помощи влияют на процесс заживления и сроки восстановления гомеостаза. Рост аллергизации и антибиотикорезистентности населения ограничивают применение стандартных методов профилактики гнойных осложнений при ранениях кожи и мягких тканей. Современные биомедицинские исследования направлены на повышение эффективности регенеративных механизмов при раневых процессах. Знания о влиянии регуляторных пептидов на процессы роста и дифференцировки клеток, а также их физиологической полифункциональности актуализируют изучение механизмов репаративных эффектов данных пептидов. Учитывая их нестойкость под воздействием протеолитических ферментов, также актуально изучение методов стабилизации молекул таких пептидов. Разработка способа первичной хирургической обработки инфицированных ран с использованием пептидных препаратов, основанная на знаниях

патогенеза раневого процесса, для активации процессов ранозаживления необходима в настоящее время. Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Рахметовой К.К. является достаточно актуальным.

Новизна исследования и полученных результатов

Диссертационную работу К.К. Рахметовой отличает высокий уровень научной новизны полученных результатов. Полученные диссертантом результаты подтверждают необходимость стабилизации молекулы пептида GHK за счет модификации его структуры путем присоединения D-аланина, причем имеет значение, к N- или С -концу присоединена эта аминокислота. Эти ранее не исследованные структурные аналоги пептида GHK, D-Ala-GHK и GHK-D-Ala, влияют на фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов, перекисное окисление липидов и бактериальную обсемененность в условиях инфицированной кожной раны: ускоряя и оптимизируя фагоцитоз, снижая окислительный стресс в ране и вторичную альтерацию тканей продуктами окисления, они способствуют ускорению очищения раны от микроорганизмов, тем самым переводя раневой процесс на этап регенерации. Причем объективно доказано, что GHK-D-Ala оказывает выраженное влияние на регенеративные процессы в инфицированной кожной ране, вызывая достоверно значимое снижение числа гранулоцитов и лимфоцитов, повышение числа клеток фибробластического ряда, макрофагов и клеточного индекса по сравнению как с контрольной группой, так и с животными, которым вводили GHK.

Важным результатом данной работы является попытка в эксперименте усовершенствовать технику первичной хирургической обработки инфицированной кожной раны с применением пептида GHK-D-Ala. При этом доказано усиление фагоцитарной активности нейтрофилов и их кислородзависимых бактерицидных механизмов, ослабление воспалительной

реакции и усиление регенеративных процессов в ране при увеличении числа клеток фибробластического ряда, макрофагов и уменьшения числа гранулоцитов на фоне активной контракции при применении данного пептида.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Работа К. К. Рахметовой имеет как теоретическую, так и практическую значимость. Диссертантом экспериментальным путем доказаны теоретические положения, обосновывающие перспективность применения пептидов коллагенового происхождения в качестве лекарственных препаратов для стимуляции регенерации инфицированных ран кожи и мягких тканей, как потенциально нового класса средств в лечении ран.

Выявленные в ходе данного исследования новые знания о противовоспалительной и регенераторной активности коротких пептидов коллагенового происхождения способствуют расширению существующих представлений об участии пептидергических механизмов в патологических процессах, необходимости стабилизации их структуры от действия карбоксипептидаз, а также важности строения их молекул, отличаются существенной новизной, что подтверждено публикациями в рецензируемых изданиях. По материалам опубликовано 11 работ: 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК России по шифру специальности работы, в том числе 4 статьи в журналах, индексируемых в Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts, Springer; 4 работы в сборниках материалов конференций, получено 2 патента РФ на изобретение.

Результаты диссертационного исследования К.К. Рахметовой используются в образовательном процессе и научно-исследовательской работе студентов, ординаторов, аспирантов кафедры патофизиологии, кафедры патологической анатомии, кафедры микробиологии, вирусологии и

иммунологии, кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.Д. Мясникова ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ.

Достоверность и обоснованность положений и выводов

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов определяется большим объемом проведенного исследования, осуществленного с использованием соответствующего методологического обеспечения и необходимого анализа. Адекватный дизайн проведенного исследования, корректная статистическая обработка полученных результатов, их четкое представление в виде рисунков, схем и таблиц, а также всесторонний анализ позволяют рассматривать результаты настоящей работы как достоверные, а положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации как обоснованные. Достоверность результатов диссертационного исследования не вызывает сомнений с точки зрений доказательной медицины. Исследование выполнено с использованием достаточного количества биологических моделей, современных методов и оборудования, адекватных поставленным задачам исследования. Выводы и положения, выносимые на защиту, весьма аргументированы, вытекают из содержания выполненной работы, отражают поставленные задачи и сформулированы на основании значительного фактического материала. Диссертационное исследование отличают высокий методологический уровень и обоснованный научный подход к изучению проблемы.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа К.К. Рахметовой изложена на 140 страницах машинописного текста, содержит все необходимые разделы и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы с результатами собственных исследований, заключения и обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

Список литературы включает 270 источников, в том числе 97 отечественных и 173 зарубежных авторов. Диссертация достаточно хорошо иллюстрирована 12 таблицами, 13 рисунками (среди них блок-схемы, диаграммы, микрофотографии).

Во введении работы четко сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературы» автор с использованием значительного количества литературных источников всесторонне проанализировал современные представления о раневом процессе, патофизиологических особенностях его течения, регуляции и механизмов регенерации на различных уровнях, провёл обзор методов лечения ран, а также привёл существующие данные о биологических эффектах трипептида Gly-His-Lis. Отмечена нестойкость его структуры под действием карбоксипептидаз. Создание более устойчивых изомеров данного пептида и изучение механизмов их влияния на раневой процесс в зависимости от структуры молекулы легло в основу научной гипотезы работы.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» подробно описана характеристика и ход экспериментального исследования, принципы формирования опытных групп животных, а также представлены все необходимые данные использованных в работе пептидов. Также представлено детальное описание используемых в работе методик, изучаемых параметров и методов статистической обработки.

Результаты собственных исследований изложены в третьей главе. Первая её часть посвящена сравнению регенераторной активности пептида GHK и его аналогов в дозах 0,5 и 1,5 мкг/кг с группой контроля. Автор наглядно демонстрирует клинические, планиметрические, бактериологические, цитологические, биохимические изменения показателей, а также фагоцитоза в динамике. Представлены таблицы,

микрофотографии с количественными показателями статистической оценки динамики регенерации. В ходе эксперимента выяснились патофизиологические механизмы действия аналога пептида глицил-гистидил-лизина, GHK-D-Ala в дозе 0,5 мкг/кг, на процессы регенерации при кожной ране в эксперименте. Поэтому вторая часть третьей главы была посвящена попытке модификации первичной хирургической обработки ран с использованием данного пептида с целью раннего заживления, профилактики послеоперационных осложнений в виде нагноения и образования грубых, в том числе келоидных, рубцов. Полученные данные также представлены в виде рисунков, таблиц и блок-схем.

Отдельная заключительная глава включает обсуждение полученных результатов, коротко представляется суть наиболее значимых фундаментальных результатов выполненной работы и указывается ценность их практического применения, перспективность создания лекарственного препарата на основе пептида GHK-D-Ala в дозе 0,5 мкг/кг.

Выводы основаны на результатах собственных исследований, сформулированы грамотно и корректно и соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Завершают диссертацию научно-практические рекомендации и список использованных литературных источников.

Диссертация написана хорошим литературным языком, основные положения сформулированы четко, структура работы хорошо продумана. Выводы конкретны и вытекают из сути работы. Диссертационная работа характеризуется глубиной и тщательностью выполненного анализа полученных данных.

Содержание автореферата соответствует диссертации и отражает основные результаты, необходимые для представлений об обоснованности выводов.

Вопросы и замечания

К числу недостатков следует отнести стилистические погрешности, смысловые неточности и сложные по восприятию предложения. Принципиальных замечаний, способных оказать влияние на общую положительную оценку работы, не имеется. Однако в порядке обсуждения хотелось бы получить ответы на следующие вопросы.

1. В Вашем исследовании доказана регенеративная эффективность при применении GHK-D-Ala в дозе 0,5 мкг/кг. В связи с чем может быть связана меньшая эффективность применения того же пептида в большей дозе 1,5 мкг/кг, и также с чем связана меньшая эффективность другого пептида D-Ala-GHK?

2. При выполнении работы Вами использованы современные методы статистической обработки. Почему в некоторых таблицах данные приведены как медиана и интерквартильный размах, так и среднее и стандартное отклонение?

3. Возможно ли применение клиническое применение использованных Вами пептидов в практике, например в условиях специальной военной операции при огнестрельных и минно-взрывных ранениях?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Рахметовой Камилы Камильджановны на тему «Исследование механизмов влияния глицил-гистидил-лизина и его аналогов на процессы регенерации при кожной ране в эксперименте» является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи по патогенетическому обоснованию применения коротких пептидов для повышения эффективности регенеративных процессов в кожной ране, и по своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне,

теоретической и практической значимости соответствует п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г №842 с внесенными дополнениями и изменениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:
заведующий кафедрой анатомии человека
факультета фундаментальной медицины
НОИ фундаментальной медицины им. В.И. Покровского
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский университет медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,

доцент Абдувосидов Хуршед Абдувохидович

Подпись доктора медицинских наук, доцента Абдувосидова Х.А.
ЗАВЕРЯЮ

Проректор
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук,
профессор Крихели Нателла Ильинична

«10» сентября 2026 г

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д.4, телефон: +7 (495) 609-67-00,
info@rosunimed.ru.