# ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ, директора и заведующей отделом клинической геронтологии и гериатрии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии» Рыжак Галины Анатольевны 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

Интерес к безопасным лекарственным препаратам на основе коротких регуляторных пептидов растет с каждым годом, а их разработка является одним из перспективных направлений современной патофизиологии и фармакологии. Данные молекулы участвуют во многих процессах в организме, выполняя регулирующую роль в процессах регенерации. Они более универсальны, лишены видоспецифичности, иммуногенности, реализуя свои эффекты на всех уровнях организации организма, участвуя во взаимодействии его регуляторных систем, поддержании гомеостаза, регуляции регенерации. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о важной роли нарушения пептидергической регуляции в развитии целого ряда патологических процессов. Важными свойствами лекарственных препаратов на основе пептидов являются отсутствие побочных эффектов (аллергии, привыкания), низкий потенциал токсичности, использование в минимальных дозах. Однако, они неустойчивы под воздействием карбоксипептидаз, быстро разрушаются, что минимизирует их эффект. Стабилизация таких молекул имеет большое значение и требует разработки изомеров. Повышенный спрос на создание лекарственных препаратов нового поколения для повышения регенераторной

способности тканей в условиях инфицированных ран создает перспективы для активного изучения пептидов и механизмов их действия. Поэтому диссертационная работа Рахметовой К.К., посвященная изучению механизмов влияния регуляторных пептидов на регенерацию и разработке способа первичной хирургической обработки инфицированных ран с использованием пептидных препаратов с целью активации процессов ранозаживления имеет высокую актуальность и научно-практическую значимость.

**Научная новизна результатов исследования**

Впервые изучено влияние ранее не исследованных структурных аналогов пептида GHK, защищенных от действия карбоксипептидаз при помощи присоединения D-аланина с N- или C-конца, D-Ala-GHK и GHK-D-Ala, 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, ускоряется очищение раны от микроорганизмов, тем самым переводя раневой процесс на этап регенерации.

Также изучена динамика заживления кожной инфицированной раны при применении этих пептидов и установлено, 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.

Автором усовершенствована техника первичной хирургической обработки инфицированной кожной раны с применением пептида GHK-D-Ala и показано 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. Впервые изучено влияние изменения структуры молекулы GHK путем присоединения D-аланина к С- или N-концу на противовоспалительную и регенераторную активность пептида.

Выявленные в ходе данного исследования новые знания о противовоспалительной и регенераторной активности коротких пептидов коллагенового происхождения подтверждены 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.

**Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций**

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании Рахметовой К.К., основаны на глубоком анализе данных отечественной и зарубежной литературы в области патологической физиологии и регенеративной медицины, достаточном количестве экспериментальных исследований, использовании современных методов исследования, соответствующих поставленным цели и задачам, адекватной статистической обработке полученных данных.

Полученные автором результаты свидетельствуют о полном решении поставленных задач и обоснованности положений, выносимых на защиту. Выводы логически вытекают из полученных результатов. Практические рекомендации открывают перспективы их практического применения, создания лекарственных препаратов на основе изученных пептидов, а также ряда дальнейших исследований.

## Структура диссертации, ее оформление и содержание

Диссертационная работа структурирована классически, содержит введение, обзор литературы, главу, описывающую материалы и методы исследования, главу с результатами собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 270 наименований современных работ (97 – отечественных, 173 – зарубежных). Диссертация изложена на 140 страницах текста, иллюстрирована 12 таблицами, 13 рисунками (среди них блок-схемы, диаграммы, микрофотографии).

Во введении актуализирована тема работы, описаны данные о выполненном исследовании и его ключевых результатах, указаны сведения о широкой апробации авторских разработок и их публикации в профильных изданиях, подробно указан вклад автора в работу.

В первой главе автор на достаточном количестве источников мировой и отечественной литературы приводит данные о современных представлениях о раневом процессе, описывает патофизиологические особенности его течения, регуляции и механизмов регенерации на различных уровнях, проводит обзор методов лечения ран, а также анализирует существующие данные о биологических эффектах трипептида Gly-His-Lys, его нестойкость под воздействием 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 представлен дизайн работы, изложено подробное описание модели кожной раны, методы клинического описания, планиметрической, микробиологической оценки, морфологических и биохимических методик, в том числе оценка фагоцитоза. Описаны методы статистической обработки полученных результатов.

В третьей главе изложены результаты лечения инфицированных кожных ран с применением изучаемых пептидов, а также результаты применения пептида GHK-D-Ala при первичной хирургической обработке инфицированных

ран кожи. Автор наглядно демонстрирует клинические, планиметрические, бактериологические, цитологические, биохимические изменения показателей, а также показателей фагоцитоза, в том числе с использованием иллюстративного материала.

В заключении автор на основании изложенного материала анализирует итоги исследования, объясняет и обосновывает полученные данные, акцентирует внимание на наиболее значимых результатах выполненной работы и указывает ценность их практического применения.

Диссертация заканчивается семью выводами и тремя практическими рекомендациями, основанными на фактических данных. Выводы демонстрируют достижение цели и успешное решение всех задач работы, аргументированы, логично вытекают из полученных данных.

Работа написана в хорошем научно-литературном стиле, язык изложения четкий и ясный. Текст логичный, краткий, без повторов, уместны обобщения и ссылки на результаты исследователей в обзоре литературы и при обсуждении. Следует подчеркнуть, что все разделы иллюстрированы. К таблицам, оформленным наглядно и структурно, с логичным распределением цифровых данных и указанием статистически значимых отличий между группами сравнения, имеются пояснения, а к рисункам и диаграммам – детальные подписи, к микрофотографиям – указатели описываемых структур, не оставляющие сомнений в обоснованности авторских интерпретаций. Наиболее емкие, обобщающие данные проиллюстрированы блок-схемами, что облегчает восприятие материала. Результаты изложены в автореферате, который оформлен в традиционном стиле и достаточно отражает содержание, основные положения и выводы всей работы.

**Значимость для науки и практики полученных результатов**

Автором получены новые знания о противовоспалительной и регенераторной активности коротких пептидов коллагенового происхождения,

расширяющие представление об участии пептидергических механизмов в патологических процессах, а именно за счёт активации фагоцитоза, ослабления пероксидации и усиления регенерации ввиду быстрого очищения раны.

Автором модифицирован способ первичной хирургической обработки инфицированной раны с применением пептида GHK-D-Ala в дозе 0,5 мкг/кг, что является патогенетическим обоснованием для дальнейшей разработки путей стимуляции ранозаживления с использованием биологически активных пептидов.

Основные положения, вошедшие в диссертационное исследование, внедрены в образовательные программы 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.

**Замечания и вопросы**

При общей положительной оценке работы следует указать, что в процессе ее изучения к автору появился ряд вопросов и замечаний. В тексте встречаются опечатки, неудачные (с точки зрения стилистики) выражения. Ряд микрофотографий с результатами гистологического исследования было бы желательно представить более крупно и при разных увеличениях. Перечисленные замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности и научной значимости проведенного исследования.

По результатам ознакомления с работой имеются следующие вопросы.

1. С учетом проведенного исследования какие перспективы применения изученных пептидов на практике и в какой форме они могут применяться?

2. Известно, что регуляторные пептиды могут оказывать влияние как на местном, так и на системном уровне. На каких уровнях могли реализовывать свои биологические эффекты данные пептиды на использованной в Вашей работе экспериментальной модели кожной раны и способа введения?

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Рахметовой Камилы Камильджановны на тему «Исследование механизмов влияния глицил-гистидил-лизина и его аналогов на процессы регенерации при кожной ране в эксперименте» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической задачи по изучению механизмов влияния коротких пептидов на регенерацию в условиях кожных ран, и по актуальности, научной новизне, практическому значению, объему проведенных исследований соответствует п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г №842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:
Директор, заведующая отделом
клинической геронтологии и гериатрии
АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский Институт
биорегуляции и геронтологии»,
заслуженный деятель науки РФ
доктор медицинских наук, профессор Рыжак Галина Анатольевна

Подпись профессора Г.А. Рыжак заверяю
Начальник отдела кадров АННО ВО НИЦ
«Санкт-Петербургский Институт
биорегуляции и геронтологии» Соколова Марианна Владимировна

«31» августа 2026 г

АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии»,
197110, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, телефон +7(812) 230 00 49,
+7(981) 801 00 28; ibg@gerontology.ru, secretary@gerontology.ru