

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук,  
професора Айзятулова Р.Ф. на дисертаційну роботу  
Цепколенко Ганни Володимирівни на  
тему: «Застосування аутологічних фібробластів в корекції  
інволюційно-дистрофічних змін шкіри»,  
подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за  
спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби**

### **Актуальність**

Дисертаційна робота Цепколенко Ганни Володимирівни «Застосування аутологічних фібробластів в корекції інволюційно-дистрофічних змін шкіри» присвячена вивченню розвитку інволюційно-дистрофічних змін у шкірі обличчя пацієнток різного віку і розробці методики їх лікування – неофіброліфтингу – застосуванням трансплантації аутофібробластів у підготовлену попереднім введенням збагаченої тромбоцитами плазми шкіру. При розробці схеми лікування Ганна Володимирівна спиралась на дані про властивості клітин, що трансплантуються, клінічне, інструментальне і імунологічне вивчення особливостей дерми пацієнток.

Треба відмітити, що у життєзабезпеченні організму важлива роль надається шкірі, яка відокремлює організм від зовнішнього агресивного середовища, і що є одним із головних чинників гомеостазу. Старіння шкіри є процес організменний, міжсистемні взаємодії в якому інтенсивно вивчаються, характеризується зниженням функціональних можливостей організму після досягнення зрілості і підвищеною імовірністю смерті. Тому все більш накопичується даних про значну участь у загальному старінні шкіри інволюції імунної системи, у тому числі її природного й адаптивного імунітету, що в цілому визначається як процес імуносенесценції. Атрофічні і дистрофічні явища у шкірі проявляються зниженням кількості дермальних фібробластів з

пригніченням їх функціональної активності, що негативно впливає і на стан кератиноцитів, порушується нормальний процес відновлення дермальних фібробластів і кератиноцитів, формування міжклітинного матриксу, що, в першу чергу, і обумовлює появу помітних інволюційних ознак. Сукупність процесів, які ведуть до старості, проявляються у прогресуючому падінні функціональної здібності різних систем і органів, виникненні захворювань, тому вивчення механізмів старіння має велике значення, бо безпосередньо є фундаментом для розробки нових методів корекції інволюційних змін у шкірі.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота Цепколенко Ганни Володимирівни «Застосування аутологічних фібробластів в корекції інволюційно-дистрофічних змін шкіри», є фрагментом НДР кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика «Оптимізація алгоритмів діагностики, лікування хронічних дерматозів, новоутворень шкіри та ІПСШ з урахуванням впливу фонових патологій, соціальних факторів і чинників довкілля» (державний реєстраційний № 0115U002359, строки виконання 2015-2019 рр.).

### **Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Наукові положення, висновки, рекомендації дисертації Цепколенко Ганни Володимирівни є обґрунтованими, оскільки базуються на аналізі 188 літературних джерел, що висвітлюють сучасні патогенетичні аспекти розвитку інволюційних змін старіння шкіри, у яких задіяні структурно-функціональні, мікроциркуляторні, клітинні і імунологічні фактори. Автором обґрунтовується необхідність корекції вікових змін створенням технології неофіброліфтингу з послідовною трансплантацією збагаченої тромбоцитами плазми і дермальних фібробластів. Висновки підтверджуються на адекватному методологічному підході конкретним фактичним матеріалом та вірогідними результатами. Набір клінічного матеріалу здійснювався у клініки пластичної хірургії «Віртус». Робота побудована на достатньому первинному матеріалі: у дослідженні взяли участь 107 пацієнток, які звернулися до відділення терапевтичної косметології

клініки зі скаргами на вікові зміни шкіри, і яким проводили неофіброліфтинг. У групі порівняння було 22 практично здорові жінки віком 25-35 років, у яких не було візуальних ознак інволюційно-дистрофічних змін. У дослідженнях вивчався короточасний вплив неофіброліфтингу на вміст у шкірі CD3+-, CD4+-, CD8+- і CD19+-лімфоцитів і довгочасний вплив неофіброліфтингу на вміст CD4+- і CD8+-клітин. Отримані результати свідчать, що неофіброліфтинг викликає суттєві антиеїджингові структурно-функціональні зміни у шкірі. Дані визначили ефективний вплив на старіючу шкіру PRP, який часто проявляється вже незабаром після їх введення.

### **Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації**

У дисертаційній роботі Ганни Володимирівни сформульовані основні наукові положення і висновки, які базуються на даних клінічних, інструментальних і імунологічних досліджень. Результати згуртовані в рівноцінних групах та мають сучасну математичну обробку. Достовірність первинних матеріалів перевірена на всіх етапах розгляду роботи.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Вперше автором встановлені особливості структурно-функціональних і мікроциркуляторних порушень шкірі у жінок залежно від віку, що сполучаються з кількісною Т-клітинною недостатністю по дослідженим CD4+- і CD8+-субпопуляціям лімфоцитів, а у старших вікових групах – із суттєвим підвищенням чисельності CD19+-В-лімфоцитів.

Вперше доведено, що проведення неофіброліфтингу з трансплантацією дермальних аутофібробластів і попереднім кондиціонуванням місць трансплантації введенням збагаченої тромбоцитами плазми на тривалий термін суттєво корегує структурно- функціональні й імунологічні показники.

Авторка вперше запропонувала обґрунтований та розроблений оригінальний метод комплексного неофіброліфтингу та диференційований підхід до його застосування залежно від віку жінки, що підвищує клінічну ефективність корекції інволюційно-дистрофічних змін у шкірі.

## **Практичне значення одержаних результатів**

Проведено ефективне удосконалення методу неофіброліфтингу для корекції інволюційно-дистрофічних змін у шкірі обличчя на основі доповнення трансплантації аутофібробластів попереднім кондиціонуванням місць введення клітин збагаченою тромбоцитами плазми, що дозволило поліпшити клінічні результати і отримати стійкій довготривалий ефект. Окреслена можливість моніторингу лікувального процесу за допомогою інструментальних та імунологічних методів дослідження. Диференційований підхід до корекції інволюційно-дистрофічних змін у шкірі обличчя залежно від віку жінки може запобігти розвитку вік-асоційованих захворювань шкіри. Отримані в ході дослідження дані можуть бути використані в практичній діяльності лікарів дерматологів, у підготовці лікарів різних спеціальностей як на рівні навчання в медичних університетах, так і на рівні закладів післядипломної освіти.

## **Повнота викладення наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Матеріали дисертації опубліковано в 19 наукових працях, серед яких 5 статей у наукових фахових виданнях, затверджених ДАК України (у тому числі 1 стаття – у виданні, що входить до наукометричної бази даних Web of Science), 3 статті у зарубіжних наукових фахових виданнях (у тому числі 1 стаття – у виданні, що входить до наукометричної бази даних Scopus), 7 тез – у збірниках, матеріалах, тезах фахових вітчизняних і міжнародних наукових конференцій і симпозіумів, отримано 2 патенти України на корисну модель, 1 авторське свідоцтво на науковий твір, 1 інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. Матеріали досліджень доповідалися та обговорювалися на всеукраїнських науково-практичних медичних конференціях, з'їздах, форумах.

## **Оцінка змісту, структури та оформлення дисертації**

Дисертаційна робота Цепколенко Ганни Володимирівни «Застосування аутологічних фібробластів в корекції інволюційно-дистрофічних змін шкіри», побудована традиційно і відповідає існуючим вимогам до оформлення дисертації. Загальний обсяг дисертаційної роботи, викладений українською

мовою, 193 сторінки комп'ютерного тексту, з них 138 сторінок основного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, розділів власних досліджень, розділу з аналізом та узагальненням результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (188 найменувань, з яких 58 кирилицею та 130 латиницею). Дисертація ілюстрована 22 таблицями та 6 фотографіями. Містить 3 додатки. Назва дисертації, її мета та завдання відповідають спеціальності наукової роботи 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

**У вступі** дисертантка розкриває актуальність обраної проблеми, доцільність дослідження, чітко формулює мету і задачі. Відображено зв'язок з темою НДР кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика.

**У розділі 1 «Корекція інволюційно-дистрофічних змін шкіри у жінок»** здобувач надає глибокий аналіз сучасної літератури, визначає патогенетичні механізми та етіологічні фактори процесу розвитку інволюційних змін старіння шкіри, у який тим чи іншим чином включаються практично всі органи і тканини, вказує на залежність темпів старіння від ендогенних і екзогенних факторів, спричиняючи невідворотні зміни шкірним структурам. Авторка вказує, що перманентна підтримка нормальної об'ємності структурно-функціональних будов шкіри з високим рівнем її гідратації необхідна для нормального функціонування і ефективної регенерації, а зменшення дермального об'єму і рівня гідратації шкіри постає одним із найважливіших факторів розвитку старіння шкіри. Патологічні механізми старіння шкіри умовно підрозділяються на внутрішнє (природне) хроностаріння і зовнішнє (передчасне). При старінні шкіри зменшується активність і кількість юних і зрілих фібробластів, що пов'язують з відносним віковим накопиченням сенесцентних фібробластів зі зниженою стійкістю по відношенню до активаційних і проапоптотичних сигналів. Значно скорочується кількість дермальних клітин з втратою їх різноманітності. Відзначається, що інволюційні зміни шкіри зачіпають всі її відділи, включаючи похідні. При цьому

спостерігаються виражені дистрофічні і деструктивні зміни епідермісу, а границя між епідермісом і дермою сплющується і виявляється як патологічна рівна смуга. Фібробласти є найважливішими клітинними елементами сполучної тканини і розповсюджені по всьому організму, складаючи основу строми усіх органів. У шкірі вони відіграють найвидатнішу роль, утворюючи каркас органу, підтримуючи епідерміс, оптимізуючи умови функціонування клітин імунної системи, формування імунної відповіді і секретуючи широкий спектр ростових, трофічних факторів, цитокінів, хемокінів і більш простих за складом медіаторів. Наведені дані про механізми розвитку інволюційних процесів у шкірі показують, що значну роль відіграє ейджингова сенесценція дермальних фібробластів, кератиноцитів і клітин імунної системи, що проявляються їх кількісними і функціональними порушеннями.

На зазначеній основі обґрунтовується необхідність корекції вікових інволюційних змін у шкірі створенням технології неофіброліфтингу з послідовною трансплантацією збагаченої тромбоцитами плазми і дермальних фібробластів.

У розділі 2 «Матеріал і методи» наведені методи дослідження, що були використані авторкою, і можуть бути визначені, як сучасні та адекватні. Матеріал та методи дослідження цілком відповідають поставленим завданням. Характерною особливістю є проведення комплексного дослідження.

У розділі 3 «Корекція інволюційних змін у шкірі застосуванням розробленої методики неофіброліфтингу» авторка відмічає, що у проведенні інноваційних досліджень вважається доречним, не дивлячись на візуальні прояви інволюційних змін, підтримувати клінічні спостереження об'єктивними методами. Серед останніх широке використання знайшли неінвазійні інструментальні методики вивчення властивостей шкіри, основні із яких використані у роботі: ультрасонографічне вимірювання товщини епідермісу і дерми, акустичної щільності шкіри, корнеометрія і вапориметрія, визначення швидкості кровотоку в мікроциркуляторному руслі із застосуванням ультразвукового доплерівського сканування. Авторка вказує, що у формуванні

інволюційних змін провідну роль грають структурні порушення на основі пригнічення синтезу фібробластами молекул міжклітинного матриксу і недостатнім темпом видалення із шкіри деградованих з часом складно збудованих молекул матриксу, що, мабуть, є наслідком, у перше чергу, метаболічної недостатності.

Встановлено, що в результаті проведення неофіброліфтингу акустична щільність шкіри, товщина епідермісу, гідратація шкіри достовірно збільшувались, відбувалася нормалізація параметрів кровообігу.

У розділі 4 «Динаміка змін у субпопуляційному складі Т- і В-лімфоцитів шкіри у процесі неофіброліфтингу» визначено, що з віком у шкірі суттєво знижується відносно показників у групі порівняння кількості CD3+-Т-лімфоцитів, кількість CD4+-Т-лімфоцитів і CD8+- Т-лімфоцитів і збільшується кількість CD19+-В-клітин.

Встановлено, що у результаті проведення неофіброліфтингу відбувалося зростання кількості CD4+-клітин, а також зниження чисельності CD8+-лімфоцитів з відновленням співвідношення цих клітин до нормального рівня молодих людей.

У розділі 5 «Аналіз та узагальнення результатів» здобувач дає узагальнюючий аналіз результатів власних досліджень та дає їм теоретичне обґрунтування. Автору вдалося показати і виділити свій оригінальний внесок у проблему в цілому. Дисертація побудована за класичним принципом і за своєю структурою повністю відповідає всім вимогам до дисертаційних робіт. Висновки логічно впливають зі змісту роботи, достатньо науково обґрунтовані. У них відображені всі результати дослідження авторки. До додатків дисертації включено: акти впровадження результатів роботи у науковій та практичній діяльності, список публікацій здобувача за темою дисертації, відомості про апробацію результатів дисертації.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою зустрічаються деякі граматичні помилки і невдалі вираження, які не зменшують позитивних результатів і не змінюють суть. Принципових зауважень до роботи не має.

В ході рецензування дисертаційної роботи та огляду автореферату виникло кілька зауважень, а саме:

1. У тексті роботи є деякі орфографічні помилки.
2. Окремі таблиці (таблиця 2.2) дуже громіздкі та складні для розуміння, їх варто було б замінити гістограмами.

У цілому наведені зауваження не мають принципового характеру і не зменшують наукового та прикладного значення дисертаційної роботи.

Задля уточнення окремих положень дослідження необхідно одержати відповіді на наступні питання:

1. Які зовнішні та внутрішні фактори частіше зустрічались у пацієнток?
2. Були ускладнення після проведення неофіброліфтингу на основі трансплантації аутофібробластів з попереднім введенням у шкіру збагаченої тромбоцитами плазми?
3. Який термін спостереження був у пацієнтів?
4. Які заходи профілактики Ви рекомендували?

Також є наступні побажання:

Бажано видати методичні рекомендації та інформаційний лист.

Вказані зауваження та запитання стосуються переважно структури та оформлення дисертаційної роботи, не мають принципового характеру і не знижують її наукового та практичного значення в цілому.

У цілому робота заслуговує позитивної оцінки.

### **Висновок**

Дисертаційна робота Цепколенко Ганни Володимирівни на тему: «Застосування аутологічних фібробластів в корекції інволюційно-дистрофічних змін шкіри», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби, є завершеною, самостійно підготовленою науковою роботою, в якій вирішується важливе наукове завдання, що полягає у підвищенні ефективності корекції інволюційно-дистрофічних змін у шкірі проведенням неофіброліфтингу на основі трансплантації аутофібробластів з попереднім введенням у шкіру збагаченої



тромбоцитами плазми на основі вивчення інструментальними і імунологічними методами.

Актуальність дисертаційної роботи, наукова новизна, високий методичний рівень, обсяг проведених досліджень, достовірність отриманих результатів, обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій дають можливість зробити висновок, що виконана робота повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015, №1159 від 30.12.2015, №567 від 27.07.2016) відносно кандидатських дисертацій за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук.

#### Офіційний опонент:

завідувач кафедри дерматовенерології та  
косметології Донецького національного  
медичного університету (м.Лиман, Україна),  
Заслужений діяч науки і техніки України,  
д. мед. н., професор



Айзятұлов Р.Ф.

