

ОТЗЫВ

официального оппонента Корольковой Татьяны Николаевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Борзых Ольги Борисовны **«Предикторы старения кожи и система комплексной коррекции инволюционных изменений кожи»**, представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология

Актуальность темы диссертационного исследования

Старение кожи – сложный, полиэтиологический процесс, при котором происходит потеря клеточного и тканевого гомеостаза, отражающий общее старение организма. В современной геронтологии существует понятие физиологического старения (постепенные возрастные изменения с развитием приспособительных механизмов) и преждевременного. Преждевременное старение, характеризующееся более ранним развитием возрастных изменений и неоднородностью в старении систем органов, в России, по данным разных авторов, имеет распространенность до 79,2%. В настоящее время достаточно хорошо описаны этиологические факторы и клинические проявления преждевременного биологического старения и раннего сосудистого старения, в меньшей степени изучены факторы и клиническая картина преждевременного старения кожи (без выраженного влияния экзогенных факторов старения).

Понимание этиологических и патогенетических механизмов старения кожи важно для назначения персонализированного подхода к ведению пациента с инволюционными изменениями кожи. В настоящее время существует множество хирургических и не хирургических методов лечения возрастных изменений кожи. При этом разные методики имеют различные патогенетические механизмы действия при лечении инволюционных изменений кожи. Так препараты для биоревитализации могут создавать условия для работы фибробластов, стимулировать синтетическую и пролиферативную активность фибробластов, доставлять необходимые нутриенты и/или изменять фенотип фибробластов. Однако

дифференцированных подходов к выбору методик, в зависимости от темпа старения кожи, разработано недостаточно.

Все вышеперечисленное подтверждает, что диссертационное исследование Борзых Ольги Борисовны, целью которого было разработать и научно обосновать комплексный подход к ведению пациентов с инволюционными изменениями с учетом клинико-генетических предикторов преждевременного старения кожи, является актуальным и имеет большое научное и практическое значение.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность научных результатов и выводов, сформулированных в диссертационной работе О. Б. Борзых, определяется достаточным объемом выборки пациентов в исследовании; тщательно проработанным дизайном исследования, состоящего из трех этапов; применением современных субъективных и объективных методов исследования (включающих помимо применения валидированных шкал и опросников, ультразвуковую сонографию, биохимические и молекулярно-генетические анализы, гистологическое исследование и трансмиссионную электронную микроскопию), а также обработкой полученных данных релевантными статистическими методами.

Научную новизну диссертационной работы определяют ключевые результаты, полученные автором в ходе ее выполнения:

- Обоснован и разработан индекс инволюционных изменений кожи лица, который может быть использован для диагностики преждевременного старения кожи женщин в возрасте 35–45 лет; также разработана классификация рисков преждевременного старения кожи.
- Установлено, что предикторами преждевременного старения кожи могут быть дисплазия соединительной ткани, а также соматическая патология и комплекс характерных инволюционных изменений мягких тканей лица.
- Было показано, что препараты нативной гиалуроновой кислоты имеют низкую клиническую эффективность, сравнимую с клинической эффективностью изотонического раствора NaCl, в группе пациентов с преждевременным старением кожи при наличии высокой клинической эффективности среди

пациентов с физиологическим типом старения. Также установлено, что среди пациентов с преждевременным старением выраженный клинический эффект имеют: комплексный препарат с гиалуроновой кислотой, содержащий также аминокислоты, витамины, антиоксиданты и минералы, и препарат коллагена.

- Результатами исследования было доказано, что пациенты с преждевременным старением имеют высокий риск развития нежелательных явлений после проведения биопсии кожи и агрессивных эстетических процедур, таких, как нарушение заживления раны и рубцевания, снижение процессов регенерации и склонность к появлению петехий.
- Установлено, что у пациенток с преждевременным старением кожи более часто регистрируется субклиническая депрессия, а наличие тревоги и депрессии у пациенток с обоими типами старения (физиологическим и преждевременным) является фактором, способствующим неудовлетворенности проведенными эстетическими процедурами.

Таким образом, в результате проведенных исследований автором впервые разработан алгоритм персонализированного подхода к ведению пациентов с преждевременными инволюционными изменениями кожи, позволяющий диагностировать преждевременное старение и осуществлять персонализированную эстетическую коррекцию возрастных изменений кожи.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформированных в диссертации

Диссертационная работа О.Б. Борзых выполнена на высоком научно-методическом уровне, с использованием экспериментального этапа исследований (проспективное контролируемое рандомизированное исследование). Положения и выводы диссертации базируются на фундаментальных подходах к научному исследованию, представленных в классических и современных работах российских и зарубежных ученых. Научные положения диссертационной работы, выводы и практические рекомендации в достаточной степени аргументированы и обоснованы.

Разработанный автором дизайн исследования позволил провести всеобъемлющую оценку различных факторов риска и клинических проявлений

преждевременного старения кожи, выделить наиболее характерные предикторы преждевременного старения, оценить риски нежелательных явлений у пациентов с физиологическим и преждевременным старением кожи, а также составить алгоритм ведения пациенток с инволюционными изменениями кожи. Клинический этап позволил выявить биоревитализант с наибольшей эффективностью у пациентов с преждевременным старением кожи, а также доказать разную эффективность биоревитализанта на основе нативной гиалуроновой кислоты у пациентов с физиологическим и преждевременным старением кожи.

Все результаты исследования подвергались анализу и статистической обработке. Анализ различий между группами проводился с использованием критериев Манна-Уитни, Пирсона и точного критерия Фишера; анализ динамики изменений показателей кожи до и после процедур биоревитализации – с использованием критерия Вилкоксона. Вероятность ошибки первого рода считалась статистически значимой при менее 5% ($p < 0,05$). Таким образом, автором были использованы современные методы статистического анализа исследуемых переменных и полученных данных.

Выводы, сформулированные в результате проведенной работы, соответствуют цели и задачам исследования. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, подкреплены фактическими данными, наглядно отражены в таблицах, графиках и рисунках.

Ценность для науки и практики результатов работы

В результате проведенного исследования были определены критерии для диагностики преждевременного старения кожи, а также предикторы преждевременного старения, по наличию которых можно определять пациенток группы высокого риска. Диссертантом было показано повышение риска возникновения нежелательных явлений у пациентов с преждевременным старением кожи, а также нарушение психоэмоционального статуса у таких пациенток. В свою очередь нарушение психоэмоционального статуса может снижать оценку эффективности эстетического лечения и нарушать комплаентность пациентов при лечении.

Кроме того, в работе были определены биоревитализанты имеющие наибольшую клиническую эффективность у пациентов с преждевременным старением кожи. А также была показана разница в клинической эффективности биоревитализации с нативной гиалуроновой кислотой у пациентов с преждевременным и физиологическим старением. Полученные данные могут быть применены в клинической практике врачами-дерматологами, косметологами, пластическими хирургами, осуществляющими ведение пациентов с возрастными изменениями кожи. Также материалы диссертации могут быть рекомендованы для использования в учебном процессе на кафедрах кожных и венерических болезней, а также на курсах повышения квалификации для врачей-дерматологов и косметологов.

Структура и содержание работы

Диссертационное исследование Борзых Ольги Борисовны представлено на 301 странице машинописного текста. Содержит введение, обзор литературы, пять глав результатов собственных исследований, заключение с клиническими примерами, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. Работа иллюстрирована 73 таблицами, 91 рисунком и 25 фотоснимками. Список литературы включает 381 источник (70 отечественных и 311 иностранных).

Все разделы написаны логично и четко. Во введении отражены основные направления исследования, диссертант формулирует цель, задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы систематизированы основные современные представления о старении кожи: этиология, патогенез, клинические проявления и принципы лечения. Также обсуждаются современные представления о дисплазии соединительной ткани и внеклеточном матриксе кожи, в том числе его генетические аспекты и участие в старении кожи. Обзор написан хорошим литературным языком, свидетельствует о глубоком анализе периодической литературы и владении автором изучаемой проблемы, хотя несколько избыточен.

Во второй главе дана характеристика материала и методов исследования. Описаны подходы для оценки выраженности инволюционных изменений кожи, клинических проявлений дисплазии соединительной ткани, эффективности применения биоревитализации, методика биохимического, молекулярно-генетического, ультразвукового, гистологического исследования и трансмиссионной электронной микроскопии. Автор хорошо справился с представлением обширного методического материала и статистической обработки данных.

В третьей главе представлены результаты исследования клинических проявлений и предикторов преждевременного старения кожи. Рассчитан индекс инволюционных изменений кожи, позволяющий проводить диагностику у пациенток 35-45 лет без проведения контурной пластики, нитевого лифтинга и пластической хирургии в анамнезе. Для группы пациенток 35-45 лет рассчитаны предикторы риска преждевременного старения кожи. Установлено повышение риска нарушения регенерации и изменение морфологии кожи у пациенток с преждевременным старением кожи. Также показано изменение психоэмоционального статуса пациенток с преждевременным старением кожи, в сравнении с физиологическим старением.

В четвертой главе отражены результаты клинической оценки применения биоревитализации. Показана низкая эффективность препарата с нативной гиалуроновой кислотой (сравнимая с применением изотонического раствора NaCl) у пациентов с преждевременным старением кожи, при этом отмечена высокая эффективность препарата у пациентов с физиологическим старением. У пациентов с преждевременным старением кожи показаны положительные результаты применения средств на основе комплекса гиалуроновой кислоты с аминокислотами и витаминами, а также на основе коллагена, в сравнении с препаратом на основе нативной гиалуроновой кислоты и применением изотонического раствора NaCl.

В пятой главе представлены результаты ультразвуковой сонографии кожи до и после биоревитализации. Отмечена статистически не значимая динамика толщины кожи у пациентов с преждевременным старением после нативной гиалуроновой кислоты. Статистически значимая динамика толщины кожи у пациентов с

преждевременным старением кожи отмечена после комплексного препарата на основе гиалуроновой кислоты и препарата коллагена. Также у пациентов с физиологическим старением отмечена статистически значимая динамика толщины кожи после применения нативной гиалуроновой кислоты.

В шестой главе представлены результаты морфологического (гистологического и электронной микроскопии) исследования до и после биоревитализации. Полученные данные раскрывают морфологическую основу клинических результатов.

В седьмой главе представлены отдаленные результаты лечения пациентов с преждевременным старением кожи. Показано значительное снижение клинической эффективности биоревитализации через 6 месяцев у пациентов с преждевременным старением кожи, в сравнении с пациентами, имеющими физиологическое старение. Также показаны возможности для снижения выраженности признаков старения кожи после проведения эстетического лечения и снижения рисков нежелательных явлений у пациентов с преждевременным старением кожи.

В разделе «Заключение» автор анализирует результаты, полученные в ходе исследования. Вызывает интерес раздел «Клинические примеры», который подтверждает результаты проведенной работы. Основная масса фотографий пациентов, за исключением единичных (фото 17, 19 и 22), высокого качества. Выводы и рекомендации сформулированы четко, полностью отражают результаты исследования и согласуются с поставленными в работе задачами. В списке литературы использованы достойные научные источники.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертационного исследования опубликовано: 23 печатных работы в журналах, рекомендуемых ВАК, РУДН и индексируемых международными базами цитирования, а также RSCI, из них 15 в изданиях из списка журналов ВАК с импакт-фактором выше 0,1, из категории К1, К2 и индексируемых международными базами цитирования и RSCI; 25 публикаций в иных изданиях; 1 методические

рекомендации. Получены 3 патента на изобретение и свидетельство о государственной регистрации на программу для ЭВМ.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание и структура автореферата Борзых Ольги Борисовны «Предикторы старения кожи и система комплексной коррекции инволюционных изменений кожи» полностью соответствует диссертации, достаточно полно отражает её разделы и положения и резюмирует полученные результаты.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Имеются опечатки, связанные с расхождением нумерации страниц в содержании с главой 7, Заключением, Клиническими примерами и Выводами.

В порядке дискуссии хотелось бы задать соискателю следующие вопросы:

1. Почему Вами выбран термин «физиологическое» старение? Каковы характеристики пациентов с «физиологическим» старением?
2. В чем заключается различие между фотостарением и преждевременным старением?
3. Как Вы считаете, в качестве биомаркера старения насколько широко в косметологии можно использовать «воспринимаемый возраст»?

Эти вопросы никак не влияют на высокую положительную оценку работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Ольги Борисовны Борзых «Предикторы старения кожи и система комплексной коррекции инволюционных изменений кожи», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершенным научно-квалификационным исследованием. Данная работа содержит новое решение научно-практической проблемы разработки персонализированных подходов к ведению пациенток с преждевременным и физиологическим старением кожи, имеющей важное значение для дерматовенерологии.

