

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Казанбаева Рината Тагировича
«Оптимальные методы применения соединений хитозана в лечении
контактного аллергического дерматита, вызванного тяжелыми металлами
(экспериментальное исследование), представленной на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Актуальность избранной темы выполненной работы и связи её с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Контактный аллергический дерматит является одним из самых распространенных заболеваний в дерматологии. Ряд авторов утверждают, что данная патология встречается у 2-2,5% населения Земли. На территории Красноярского края за период с 2011 по 2015 гг. в структуре дерматологической заболеваемости контактный аллергический дерматит составил 14,7% от всей кожной патологии, тогда как общая заболеваемость контактным аллергическим дерматитом за исследуемый период увеличилась на 20,2%.

Заболеваемость аллергическими дерматозами с каждым годом только растет, это связано с огромным количеством аллергенов, которые способны спровоцировать развитие данного заболевания. В настоящее время насчитывается более трех тысяч известных аллергенов используемых в быту и на производстве, и это число продолжает ежегодно увеличиваться.

Причиной контактного аллергического дерматита и экземы чаще всего служат соединения металлов, применяемые в быту. Соединения никеля могут встречаться в пуговицах, корпусе часов, дешевой бижутерии, красителях, заколках, пряжках ремней, кухонной посуде, хирургических инструментах и т.д.

Соединения кобальта чаще всего используются в красках для волос, красителях для татуировок. Хром содержится в большинстве кожаных изделий, моющих средствах, кремах для обуви, спичках.

Наиболее часто аллергический контактный дерматит встречается среди взрослого населения, однако с развитием косметологии, фармакологии и химической промышленности все чаще регистрируются случаи контактного аллергического дерматита и в более молодом возрасте.

Среди основных принципов охраны здоровья граждан, присутствует положение о приоритете профилактики заболеваний, включающей широкий спектр мер. Постоянно увеличивающееся число аллергенов и частота обращения пациентов за медицинской помощью формируют потребность в более глубоком изучении данной проблемы и создании современных мер по профилактике и лечению контактного аллергического дерматита и экземы.

В обзоре литературы автор ссылается на 61 отечественный источник и 129 зарубежных источников, которые свидетельствуют о росте заболеваемости контактным аллергическим дерматитом и экземой, низкой эффективности существующих профилактических мероприятий. В литературном обзоре многие авторы указывают на недостаточный уровень профилактических и лечебных мер, несмотря на публикации обобщающих работ.

Исследования проницаемости кожи для химических соединений, особенно содержащих металлы, пути проникновения веществ через эпидермальный и дермальный слои, особенности распределения металлов в этих слоях, пути и механизмы эвакуации металлов являются актуальным для дерматологии.

Хитозан и его производные, как природный биополимер и сорбент, стали широко изучаться в последнее время. Они образуют прочные хелатные связи с металлами, вследствие чего способны селективно извлекать ионы ртути, кобальта, хрома, никеля, золота, серебра, иридия, палладия, свинца, кадмия, железа и других металлов из сточных вод, солевых растворов и

морской воды. В настоящее время на территории Российской Федерации нет единых методик использования водорастворимого хитозана при лечении контактного аллергического дерматита вызванного соединениями тяжелых металлов.

Дальнейшее изучение клинических особенностей контактного аллергического дерматита в зависимости от этиологического фактора; использование водорастворимого хитозана в эксперименте и разработка оптимальных методов применения соединений хитозана в лечении контактного аллергического дерматита, вызванного тяжелыми металлами являются актуальными.

**Научная новизна исследования и полученных научных результатов,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна исследования состоит в том, что впервые на экспериментальных животных был смоделирован контактный аллергический дерматит, вызванный соединениями никеля, кобальта и хрома.

Показаны особенности клинических и патоморфологических изменений дермы у экспериментальных животных, проведен сравнительный анализ полученных данных.

Впервые исследованы абсорбционные свойства водорастворимого хитозана под воздействием аппаратного инфракрасного излучения, ультразвука у лабораторных животных.

Впервые проведена сравнительная оценка элиминации соединений никеля, кобальта и хрома из кожи экспериментальных животных при использовании фонофореза и фотофореза хитозана на фоне контактного аллергического дерматита. Впервые предложено патогенетическое обоснование применения фонофореза и фотофореза хитозана при экспериментальных аллергических дерматитах, вызванных соединениями никеля, кобальта и хрома.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

В результате работы проведена сравнительная оценка клинических и патоморфологических изменений кожи у лабораторных животных при моделировании контактного аллергического дерматита, вызванного солями никеля, кобальта и хрома. Экспериментальная модель по формированию контактного аллергического дерматита у лабораторных животных положительно себя зарекомендовала и может использоваться в последующих научных трудах и работах.

Получены данные кинетики водорастворимого хитозана в коже экспериментальных животных методом люминесцентной микроскопии.

Методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии определена концентрация тяжелых металлов в коже лабораторных животных при использовании различных методик применения соединений хитозана. Методика атомно-абсорбционной спектрофотометрии для определения концентрации металла в дерме оказалась чрезвычайно точной, не требующей дорогого оборудования, легкой и быстрой в использовании.

Проведенные исследования показали особенности абсорбционных свойств водорастворимого хитозана под воздействием аппаратного ИК-излучения, ультразвука у лабораторных животных и подтвердили эффективность применения фонофореза и фотофореза хитозана при экспериментальных аллергических дерматитах, вызванных солями никеля, кобальта и хрома.

Полученные данные имеют важное научно-практическое значение и могут служить предпосылкой для проведения клинических исследований по изучению эффективности фонофореза и фотофореза хитозана в лечении контактных аллергических дерматитов, вызванных тяжелыми металлами.

Автор имеет акты внедрения данных практических результатов в образовательный процесс Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. Материалы работы

внедрены в учебный процесс на кафедре дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО им. проф. В.И. Прохоренкова.

Работа базируется на достаточном числе исходных данных, примеров и расчетов. Она написана доходчиво, грамотно и аккуратно оформлена. В целом результаты, полученные Р.Т. Казанбаевым, являются новыми научными знаниями. На основе вышеизложенного, представленная диссертация является законченной научно-исследовательской работой.

Личный вклад автора

Все этапы научного исследования были проведены автором лично: формирование рабочей модели, определение темы исследования, разработка программы исследования и плана его проведения, формирование экспериментальных групп, сбор и анализ полученных клинических данных, подготовка проб к озолению, исследование материалов методом атомно-сорбционной спектрофотометрии с последующим анализом.

Клинико-лабораторные исследования автор лично обрабатывал с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Лично автором были проведены обработка и анализ всего материала, представленного в диссертации, сформулированы выводы и положения, выносимые на защиту, подготовка публикаций, разработка и внедрение методических рекомендаций в учебный процесс кафедры.

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором. Исследование одобрено комитетом по этике Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (протокол №30/2011 от 25 февраля 2011 г.).

Общая оценка структуры и содержания работы

Диссертация построена в классическом стиле, включает в себя введение, аналитический обзор литературы, главы: материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы,

практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, список иллюстративного материала. Работа изложена на 117 страницах машинописного текста, имеет 22 рисунка, 11 таблиц, список литературы включает 190 источников, из которых 129 в зарубежных изданиях.

Во введении обосновывается актуальность и степень проработанности темы, определяется цель и задачи исследования, описывается научная новизна и практическая значимость работы, приводятся основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена аналитическому обзору научной литературы о ключевых факторах аллергодерматозов, путях проникновения металла в кожу и организм в целом. Проработаны и отображены современные статистические данные по заболеваемости аллергодерматозами в мире и на территории Российской Федерации. В данной главе отражена имеющаяся в настоящее время в отечественной и зарубежной литературе информация по проблематике современных подходов к дифференциальной диагностике этиологического фактора аллергодерматозов. Во второй главе отражены данные о материалах и применяемых методах исследования. Приведена подробная характеристика метода люминесцентной микроскопии. Описаны все этапы метода атомно-сорбционной спектрофотометрии. Подробно расписаны свойства аппаратного ИК-излучения и ультразвука.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований. Автором проведен сравнительный анализ клинических и патоморфологических изменений кожи экспериментальных животных при моделировании контактного аллергического дерматита, вызванного солями никеля, кобальта и хрома. Подробно описана кинетика водного раствора хитозана в коже лабораторных животных. Проведено комплексное аналитическое исследование клинических и патоморфологических изменений кожи экспериментальных животных на модели контактного аллергического дерматита при использовании соединений хитозана

различными методами. Подсчитаны и систематизированы патоморфологические изменения структурных элементов дермы экспериментальных животных при моделировании контактного аллергического дерматита с использованием соединений хитозана. Систематизированы полученные данные по концентрации тяжелых металлов в коже экспериментальных животных контрольных и опытных групп. Проведена сравнительная оценка методов доставки 1% водорастворимого хитозана в дерму, в зависимости от раздражающего агента.

Заключение и выводы полностью отражают содержание диссертации и логически вытекают из представленного анализа.

В практических рекомендациях рекомендуется использовать 1% водорастворимый хитозан молекулярной массой 20 кДа и степенью деацетилирования 87% методом фотофореза при развитии контактного аллергического дерматита, вызванного солями тяжелых металлов. Рекомендовано использовать универсальный хитозановый гель при лечении контактного аллергического дерматита, вызванного солями тяжелых металлов, в качестве проводниковой среды при проведении аппаратных физиопроцедур.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.

Диссертантом определена цель в установке влияния соединений хитозана на элиминацию никеля, кобальта и хрома из кожи лабораторных животных на экспериментальной модели аллергического дерматита при воздействии аппаратного инфракрасного излучения и ультразвука.

В соответствии с поставленной целью сформулированы основные задачи исследования, методологической основой которых являлись клинические, лабораторные и аналитические исследования.

В результате проделанной работы и обоснования полученных результатов автором диссертации сформулированы четыре обоснованных

положения, выносимые на защиту, достаточно полно отражающих суть научно-практического труда. Из сформулированных в диссертации положений, выносимых на защиту, следует 4 вывода, которые основаны на полученных и проанализированных данных. Таким образом, обоснованность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Р.Т. Казанбаева, сомнений не вызывает.

Достоверность и новизна полученных автором результатов

Диссертация представлена рукописью с соблюдением всех требований ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, предъявляемых к оформлению диссертации.

Достоверность исследования обеспечивается величиной и качеством представительной выборки, использованием современных программ статистической обработки и адекватным их применением, а также непосредственным участием соискателя в получении исходных данных. Исследование одобрено комитетом по этике Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (протокол №30/2011 от 25 февраля 2011 г.).

Оценка динамических изменений клеточных структур дермы и концентрация соединений тяжелых металлов в дерме экспериментальных животных подтверждена статистическим анализом. Проверка подчинения закону нормального распределения количественных данных осуществлялась с применением критерия Шапиро – Уилка. В связи с тем, что все количественные данные не подчинялись закону нормального распределения, то их описание осуществлялось с помощью медианы, первого и третьего квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$). Для оценки статистической значимости различий между группами использовался критерий Манна – Уитни. Материалы исследования наглядно представлены в таблицах диссертации и подвергнуты статистическому анализу.

Изложение материалов аргументировано и логично визуализирует

наличие взаимосвязей между этиологическим агентом и клинической картиной, а также методикой применения соединений хитозана.

Автором по теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Основные положения диссертации доложены на заседании проблемной комиссии «Инфекционные болезни и дерматовенерология», на Красноярском краевом обществе дерматовенерологов (Красноярск, 2013, 2016), на 24-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии» (Красноярск, 2014), на 3-й Ежегодной научно-практической конференции по антивозрастной и эстетической медицине (Красноярск, 2018).

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации, хорошо оформлен. Принципиальных замечаний по диссертационной работе Казанбаева Рината Тагировича нет.

**Вопросы, которые не снижают актуальность и ценность
представленной работы:**

1. Какие уже известные ранее модели адъювантных дерматитов вы использовали для проведения сравнительного анализа клинических и патоморфологических изменений кожи экспериментальных животных при моделировании контактного аллергического дерматита, вызванного солями никеля, кобальта и хрома?

2. В процессе работы, не было ли случаев влияния соединений хитозана на элиминацию металлов, не являющихся токсичными и необходимыми для нормального функционирования макроорганизма?

3. Чем Вы объясняете такую избирательность соединений хитозана именно к солям никеля, кобальта и хрома?

4. Какой способ отбора экспериментальных животных Вы использовали для формирования группы, какова их подробная характеристика (порода и т.д.)? Это важно для оценки достоверности.

5. В практических рекомендациях желательно отображать конкретные методики использования соединений хитозана при смоделированном дерматите.

6. В практических рекомендациях не указано точно для кого они предназначены, если для животных – то зачем? Планируются ли клинические исследования на пациентах?

7. Логичнее было бы представить цель работы как поиск и создание экспериментальной модели контактного аллергического дерматита, как первый этап дальнейшего проведения клинических исследований на добровольцах.

Заключение

Диссертация Казанбаева Рината Тагировича на тему «Оптимальные методы применения соединений хитозана в лечении контактного аллергического дерматита, вызванного тяжелыми металлами (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненного автором исследования решена актуальная научная задача по разработке оптимальных методов применения водорастворимого хитозана в лечении контактного аллергического дерматита, вызванного соединениями тяжелых металлов, что имеет важное значение для развития медицины, а именно дерматовенерологии.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №

842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям, на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор заслуживает искомой степени по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Заведующий кафедрой дерматовенерологии
и косметологии медицинского института
ФГАОУ ВО "Балтийский федеральный
университет им. И. Канта"

доктор медицинских наук (14.01.10),

профессор

«28» ноября 2019г.  / А.В. Зуев

Данные об авторе отзыва: Андрей Викторович Зуев - доктор медицинских наук, профессор, заведующий организационно-методическим отделом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Центр специализированных видов медицинской помощи Калининградской области", заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта».

Адрес: 236006, г. Калининград, ул. Барнаульская, д. 6

телефон +79005615554., адрес электронной почты: venzuev@yandex.ru

Подпись Зуева А.В. удостоверяю.

