



«УТВЕРЖДАЮ»

ректор ФГБОУ ВО «Петрозаводский
государственный университет»,
профессор Воронин А.В.

«15» марта 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической ценности диссертационной работы
Фридман Натальи Владимировны «Влияние пептидов на фибробласты
кожи человека при репликативном старении», представленной к защите
на соискание ученой степени кандидата биологических наук по
специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия**

Актуальность темы исследования

Старение кожи главным образом связано с деградацией внеклеточного матрикса, основными компонентами которого являются коллагены различных типов, эластин, гликозаминогликаны. С возрастом происходит снижение синтеза коллагена и гиалуроновой кислоты фибробластами, вследствие чего снижается упругость кожи и появляются морщины. Согласно одной из теорий старения, ведущую роль в инволюции дермы играет окислительный стресс и нарушение функций митохондрий, поэтому природные и синтетические антиоксиданты и витамины во многом способствуют нормализации функций клеток кожи. Вещества, повышающие функциональную активность фибробластов кожи при ее старении, обладают рядом общих свойств. Они имеют небольшую молекулярную массу, что позволяет им проникать через барьер рогового слоя эпидермиса. По строению они сходны с веществами, участвующими в естественных метаболических реакциях клеток кожи, обладают способностью регулировать физиологический механизм клеточного обновления. Среди веществ, обладающих такими свойствами, особый интерес для изучения представляют короткие биологически активные пептиды, в том числе те, которые сконструированы и синтезированы в Санкт-Петербургском

институте биорегуляции и геронтологии. В связи с этим диссертационное исследование Натальи Владимировны Фридман, посвященное геропротекторному влиянию дипептида KE и трипептида AED на синтез сигнальных молекул в фибробластах кожи человека при репликативном старении, имеет важное фундаментальное и практическое значение для геронтологии.

Связь с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа является научной темой, выполняемой по основному плану НИР АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

Научная новизна и практическая значимость исследования

Анализ полученных в диссертации Н.В. Фридман результатов позволяет заключить, что пептиды KE и AED оказывают геропротекторное действие в культурах фибробластов кожи, реализуемое разными механизмами. Пептид AED, как впервые показала соискатель, стимулирует ремоделирование внеклеточного матрикса, усиливая синтез одного из основных его компонентов — коллагена I типа, а также ингибируя синтез коллагеназы MMP1, способствующей деградации коллагена. Натальей Владимировной впервые показано, что пептид KE действует как иммуномодулятор, подавляя провоспалительное действие IL-1 и модулируя экспрессию транскрипционного фактора NF-κB. Кроме этого, соискатель впервые показала, что пептиды AED и KE обладают антиоксидантным эффектом, стимулируя экспрессию SIRT1 в «молодых» и «старых» фибробластах кожи.

Диссертация Н.В. Фридман имеет большое практическое значение для геронтологии. Дальнейшее исследование пептида AED в экспериментах *in vitro* и *in vivo* может быть актуально для стимуляции ремоделирования компонентов внеклеточного матрикса и снижения выраженности внешних проявлений старения кожи. Иммуномодулирующий пептид KE является

многообещающей субстанцией для оценки снижения в коже уровня экспрессии провоспалительных цитокинов, наблюдаемое при ее старении. Наконец, важное научно-практическое значение имеет совместное исследование пептидов AED и KE в экспериментах *in vitro* и *in vivo* в качестве антиоксидантных средств для восстановления оксидативного профиля кожи при ее старении.

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

Для достижения поставленной цели и решения задач Н.В. Фридман использовала иммуноцитохимический и иммунофлуоресцентный методы с последующей морфометрической оценкой данных. Эти современные методы широко используются отечественными и зарубежными исследователями. Для оценки результатов иммуноцитохимического окрашивания автором было использовано программное обеспечение «Videotest Morphology 5.2». Автор оценивала параметр площади экспрессии, анализируя 5 полей зрения при увеличении 200. Обращает на себя грамотная обработка статистических данных, по уровню соответствующая публикациям в рейтинговых международных изданиях. Это подтверждается тем, что у Н.В. Фридман по теме диссертации опубликовано 3 статьи в журналах, входящих в базу данных Scopus.

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования материалов диссертационных исследований, 1 глава в монографиях и 5 тезисов докладов.

Недостатки и спорные положения в работе

Диссертационная работа Натальи Владимировны Фридман написана доступным литературным языком, легко и с интересом читается. Информация, содержащаяся в работе, изложена логично и последовательно, что делает ее восприятие более легким. Текст проиллюстрирован большим количеством репрезентативных, грамотно оформленных диаграмм,

облегчающих представление и понимание численных данных. Отдельного внимания заслуживают микрофотографии, представленные в работе: все они выполнены в хорошем качестве, информативны и содержательны; подписи к микрофотографиям достаточно подробные. Таким образом, работа выполнена и оформлена на высоком научном и методическом уровне.

Принципиальных замечаний и вопросов к работе нет. Она продумана, логично выстроена, цель достигнута, задачи решены, получены приоритетные важные научно-практические результаты в области молекулярной биологии старения и геронтологии.

Рекомендации по использованию результатов диссертации

Результаты диссертационного исследования Н.В. Фридман позволили доказать, что трипептид AED и дипептид KE обладают выраженным геропротекторным действием в отношении фибробластов кожи человека. Эти данные могут лечь в основу дальнейших исследований вышеуказанной биологической и геропротекторной активности данных коротких пептидов и, в перспективе, позволят разработать эффективные средства, замедляющие процесс старения дермы.

Заключение

Диссертация Натальи Владимировны Фридман «Влияние пептидов на фибробласты кожи человека при репликативном старении», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия, является научной квалификационной работой, в которой на основании самостоятельно выполненных автором исследований сформулированы и обоснованы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать, как новое решение актуальной научной проблемы в области геронтологии и гериатрии – выявление свойств геропротекторных коротких пептидов, регулирующих функции фибробластов кожи при их репликативном старении.

По актуальности, новизне, научной и практической значимости, объему исследований, глубине анализа и обобщения материала настоящая

диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. с изменениями от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024 и от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Наталья Владимировна Фридман, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

Отзыв утвержден на заседании кафедры фармакологии, организации и экономики фармации (протокол № 8 от « 15 » марта 2021 г).

Заведующая кафедрой фармакологии,
организации и экономики фармации
ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»,
доктор медицинских наук (14.01.30 – геронтология и гериатрия) ,
профессор по кафедре фармакологии, организации и экономики фармации
(14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)

Виноградова Ирина Анатольевна

« 15 » марта 2021 г.

Подпись руки	<i>Виноградовой Ирина Анатольевна</i>
УДОСТОВЕРЯЮ.	
Уч. секретарь ученого совета	<i>Девлетмурзаева Л. А.</i>
« 15 » <u>марта</u> 2021 г.	



Полное название организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет». Сокращенное название организации: ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет». Почтовый адрес: 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33. Телефон: 8(8142) 71-10-29 Веб сайт: www.petrso.ru. Электронный адрес: iri89569627@yandex.ru

СОГЛАСИЕ

на предоставление отзыва ведущей организации по диссертации, защищаемой в диссертационном совете Д 521.103.01 при Автономной научной некоммерческой организации высшего образования научно-исследовательский центр "Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии" по защите кандидатских и докторских диссертаций. Адрес: 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д.3. Специальность диссертационного совета 14.01.30 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

Я, Виноградова Ирина Анатольевна, согласна быть представителем ведущей организации ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» по диссертации Фридман Натальи Владимировны на тему: «Влияние пептидов на фибробласты кожи человека при репликативном старении», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

О себе сообщаю следующее:

1. Год рождения: 1963
 2. Гражданство-РФ
 3. Место работы – ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»
 4. Адрес места работы, телефон, должность - 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33, 8(8142) 71-10-29, заведующая кафедрой фармакологии, организации и экономики фармации.
 5. Ученая степень с указанием специальности – доктор медицинских наук, 14.01.30 – геронтология и гериатрия
 6. Ученое звание с указанием специальности – профессор по кафедре, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология
 7. Основные работы (6 работ за последние 5 лет):
1. Виноградова И.А., Жукова О.В. Изменение хронотипа с возрастом // В сборнике: Петрозаводские педиатрические чтения - XVI: актуальные вопросы педиатрии. Материалы научно-практической конференции. 2019. С. 6-7.
 2. Хижкин Е.А., Илюха В.А., Виноградова И.А., Анисимов В.Н. Отсутствие фотопериодизма и пищеварительные ферменты у крыс: роль возраста и уровня эндогенного мелатонина // Успехи геронтологии. 2019. Т. 32. № 3. С. 347-356.
 3. Виноградова И.А. Белые ночи как фактор ускоренного старения и онкогенеза // В книге: Материалы IV Петербургского международного онкологического форума "Белые ночи 2018". Тезисы. Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии». 2018. С. 22.
 4. Хижкин Е.А., Гулявина А.В., Илюха В.А., Виноградова И.А., Морозов А.В., Брулер Е.С. Возрастные изменения поведения и тревожно-фобических реакций крыс при воздействии световой депривации и лузиндола // Труды Карельского научного центра Российской академии наук. 2018. № 12. С. 110-124.
 5. Виноградова И.А., Горанский А.И., Жукова О.В. Роль мелатонинергической системы в регуляции старения // В сборнике: Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием. 2017. С. 1673-1675.
 6. Лотош Т.А., Жукова О.В., Юнаш В.Д., Матвеева Ю.П., Виноградова И.А. Развитие возрастной патологии и продолжительность жизни в зависимости от начала воздействия постоянного освещения // Проблемы возрастной патологии в Арктическом регионе: биологические, клинические и социальные аспекты. сборник тезисов, статей российской научно-практической конференции с международным участием. 2016. С. 148-150.

Подпись проф., д.м.н. И.А. Виноградовой заверяю



проф., д.м.н. И.А. Виноградова

18 февраля 2021 г.

МЫШИНА Е.Ю.

2021 г.

СВЕДЕНИЯ

о представителе ведущей организации по диссертации Фридман Натал'я Владимировны на тему: «Влияние пептидов на фибробласты кожи человека при релактивном старении», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия

№ п/п	ФИО	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень, специальность	Ученое звание	Основные работы
1	Виноградова Ирина Анатольевна	1963 г., гражданка России	ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», заведующая кафедрой фармакологии, организации и экономики фармации	Доктор медицинских наук (14.01.30 – геронтология и гериатрия)	Профессор по кафедре (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)	1. Виноградова И.А., Жукова О.В. Изменение хронотипа с возрастом // В сборнике: Петрозаводские педагогические чтения - XVI: актуальные вопросы педиатрии. Материалы научно-практической конференции. 2019. С. 6-7. 2. Хижкин Е.А., Илюха В.А., Виноградова И.А., Анисимов В.Н. Отсутствие фотопериодизма и пищеварительные ферменты у крыс: роль возраста и уровня эндогенного мелатонина // Успехи геронтологии. 2019. Т. 32. № 3. С. 347-356. 3. Виноградова И.А. Белые ночи как фактор ускоренного старения и онкогенеза // В книге: Материалы IV Петербургского

					<p>Международного онкологического форума "Белые ночи 2018". Тезисы. Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии». 2018. С. 22.</p> <p>4. Хижкин Е.А., Гулявина А.В., Илюха В.А., Виноградова И.А., Морозов А.В., Брулер Е.С. Возрастные изменения поведения и тревожно-фобических реакций крыс при воздействии световой депривации и luzindолола // Труды Карельского научного центра Российской академии наук. 2018. № 12. С. 110-124.</p> <p>5. Виноградова И.А., Горанский А.И., Жукова О.В. Роль мелатонинергической системы в регуляции старения // В сборнике: Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием. 2017. С. 1673-1675.</p> <p>6. Лотош Т.А., Жукова О.В., Юнаш В.Д., Матвеева Ю.П., Виноградова И.А. Развитие возрастной патологии и продолжительность жизни в зависимости от начала воздействия постоянного освещения // В сборнике: Проблемы возрастной патологии в</p>
--	--	--	--	--	--

					Арктическом регионе: биологические, клинические и социальные аспекты. сборник тезисов, статей российской научно- практической конференции с международным участием. 2016. С. 148-150.
--	--	--	--	--	---

Ученый секретарь Ученого Совета
 ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»

18 февраля 2021 г.

Ревель

Ревельцева И.А.

