

« У Т В Е Р Ж Д А Ю »

И.о. ректора Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Алтайский государ-
ственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации
доктор медицинских наук, профессор
Шереметьева Ирина Игоревна

« 01

2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – о научно-практической значимости диссертационной работы Аникеева Анатолия Анатольевича на тему «Патоморфология репаративных процессов при острой венозной блокаде в условиях применения клеточных технологий в эксперименте», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

Актуальность проблемы. Значительное распространение венозных и артериальных тромбоэмболических заболеваний представляет собой одну из наиболее актуальных и важных проблем современной медицины, поскольку является частой причиной стационарной и амбулаторной заболеваемости и смертности. Ежегодная заболеваемость венозными тромбоэмболиями оценивается от 0,1 до 0,27%, поражая до 5% людей в общей популяции как минимум один раз в жизни. В Российской Федерации частота встречаемости венозных тромбозов превышает среднемировые показатели, при том что истинная встречаемость тромбоза и локальной блокады сосудов остается неизвестной, поскольку осложнения зачастую протекают без симптомов. Тромбоэмболические заболевания являются результатом сочетания наследственных факторов, таких как тромбофилии, и приобретенных факторов риска, таких как состояние гиперкоагуляции, которые могут привести к наиболее опасному осложнению – тромбоэмболии легочной артерии. Важно отметить,

что у 20 – 40% пациентов, перенесших острые тромбозы глубоких вен нижних конечностей, развивается посттромботическая болезнь, снижающая качество жизни пациентов и их трудоспособность.

Несмотря на широкий спектр терапевтических и хирургических методов лечения тромбоэмболических состояний, разработанных в последние десятилетия, следует отметить, что не все они являются достаточно эффективными и безопасными. Именно поэтому поиск новых подходов к оптимизации регенераторных процессов и нормализации кровотока при острых и хронических тромбоэмболических состояниях остается актуальной задачей. Одним из таких подходов, интенсивно разрабатываемых в последние десятилетия, является применение в разных вариантах мультипотентных/стволовых клеток, способных дифференцироваться в клетки разных тканей. Особый интерес большинство исследователей проявляет в отношении использования мультипотентных мезенхимальных/стромальных клеток (МСК), которые могут быть выделены из различных источников, таких как костный мозг, скелетные мышцы, жировая ткань, пуповина и т.п., и дифференцируются преимущественно в стромальные клетки.

В ряде исследований было показано, что МСК способствуют росту сосудов в тромбе и более раннему восстановлению микроциркуляции в тканевом микрорайоне вены с тромбом. Аутологичные МСК костномозгового происхождения участвуют в образовании грануляционной ткани в месте хирургического вмешательства, что способствует более быстрому очищению тканей от детрита и антигенных веществ, раннему началу репаративных процессов и быстрому заживлению. Однако, оценивая полученные к настоящему времени результаты, касающиеся использования МСК для восстановления нарушенного кровотока при тромбозе вен и артерий, следует отметить, что эта проблема остается все еще недостаточно разработанной. Именно поэтому изучение особенностей репаративных реакций при использовании аутологичных мультипотентных МСК костномозгового происхождения после острого локального нарушения венозного оттока относится к актуальному научному направлению.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций. Диссертационное исследование основано на достаточном по объему экспериментальном материале (224 самца инбредных линейных крыс Wag). Проведено моделирование острой локальной блокады веноз-

ного оттока с введением аутологичных мультипотентных МСК костномозгового происхождения с трансфицированной ДНК протеина GFP и дополнительно окрашенными мембранами Vybrant® CM-Dil. Для оценки характера реорганизации сосудистого русла использованы современные методы комплексного патоморфологического анализа (световая, люминесцентная, конфокальная микроскопия, иммуногистохимия, морфометрический анализ). Количественные данные обработаны с помощью адекватных методов математической статистики. Примененная методология и методы исследования позволяют считать полученные результаты и сделанные на их основе выводы достоверными и обоснованными.

Научная новизна исследования и полученных результатов. В работе представлены новые данные об особенностях репаративных процессов после применения аутологичных мультипотентных МСК костномозгового происхождения при острой локальной блокаде магистральной вены. Впервые был применен приближенный к клиническим условиям способ введения аутологичных мультипотентных МСК костномозгового происхождения, а именно инъекция через кожу в проекции заблокированной вены. Впервые показано, что формирование сосудов грануляционной ткани после введения аутологичных мультипотентных МСК костномозгового происхождения в область хирургического вмешательства у крыс происходит уже через 4 сут и нарастает до 2-й недели. При этом аутологичные мультипотентные МСК костномозгового происхождения не только полностью формируют все оболочки новых сосудов, но и встраиваются в сосуды, образующиеся из эндотелиальных клеток сосуда.

Впервые установлено, что при фагоцитозе макрофагами аутологичных мультипотентных МСК костномозгового происхождения происходит быстрая деградация флуоресцентного протеина, тогда как Vybrant-CM-Dil или не разрушается, или разрушается очень медленно, что приводит к его накоплению в макрофагах, которые приобретают способность к интенсивной красной флуоресценции.

Впервые показано, что аутологичные мультипотентные МСК костномозгового происхождения и их детрит могут частично попадать в кровеносное и лимфатическое русло и оказываться в регионарных лимфатических узлах. Впервые показано, что локальное применение аутологичных мультипотентных МСК костномозгового происхождения при ненарушенных кровооб-

ращении и лимфотоке и неповрежденных тканях может быть неэффективным вследствие быстрой элиминации введенных клеток из места инъекции. Установлено также, что инъекция МСК после хирургического вмешательства может приводить к формированию значительно более обширного рубца, чем на фоне такой же операции без их применения.

Впервые проведено сравнительное морфологическое исследование изменений микроциркуляции при флеботромбозе и локальном препятствии кровотоку по магистральной вене. Показано, что при флеботромбозе и локальном препятствии кровотоку по магистральной вене поражается участок сосуда на большом протяжении вместе с коллатеральями, по которым тромбин ретроградно проникает глубоко в ткани и блокирует венозный отток даже по мелким сосудам. При этом проходимость магистральной вены при тромбозе быстро восстанавливается, но длительное время сохраняются нарушения микроциркуляции, для устранения которых необходима стимуляция ангиогенеза с развитием новых кровеносных сосудов во всем тканевом регионе. При лигировании вены создается локальная непроходимость сосуда; застой компенсируется развитыми коллатеральями, и в данных условиях стимуляции ангиогенеза с вовлечением в процесс мультипотентных МСК не требуется, достаточно активно развивающейся грануляционной ткани в зоне операции.

Значимость для науки и практики полученных результатов. Получены новые знания об особенностях репаративных процессов при острой локальной блокаде магистральной вены в условиях применения аутологичных мультипотентных МСК костномозгового происхождения. Важное значение имеет установление того факта, что введенные аутологичные мультипотентные МСК костномозгового происхождения принимают участие в формировании грануляционной ткани в месте хирургического вмешательства, что интенсифицирует репарационные процессы и способствует ускорению репарации поврежденных при операции тканей.

В практическом плане ценными являются выводы о том, что применение клеточных технологий для воздействия на процессы восстановления тока крови при местной венозной блокаде не является целесообразным. Важно также отметить, что использование аутологичных мультипотентных МСК костномозгового происхождения может приводить к значительным нарушениям микроциркуляции как в месте инъекции, так и в регионарных лимфати-

ческих узлах. Инъекции этих клеток после хирургического вмешательства могут сопровождаться обширным рубцеванием, захватывающим и прилежащие ткани. Проведенная соискателем оценка состояния тканей региона лигированной бедренной вены без коррекции и в условиях введения МСК методами морфологического исследования дает возможность оптимизировать и индивидуализировать показания и противопоказания к тому или иному способу применения клеточных технологий.

Полученные автором данные позволяют разрабатывать режимы более оптимального воздействия на восстановление магистрального кровотока и тканевой микроциркуляции.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Основные положения, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в учебных целях на кафедрах патологической анатомии гистологии, цитологии. Использованные в диссертации экспериментальные разработки и методические подходы могут быть применены в научно-исследовательской работе для отработки наиболее эффективных и безопасных режимов введения мультипотентных МСК для модуляции репаративных процессов.

Результаты исследования представлены в 13 научных публикациях, из них 10 – в ведущих научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертаций, в том числе входящих в базы данных Web of Science и Scopus. Результаты апробированы на российских и международных конгрессах, форумах и научно-практических конференциях.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение. Диссертационная работа Аникеева Анатолия Анатольевича на тему «Патоморфология репаративных процессов при острой венозной блокаде в условиях применения клеточных технологий в эксперименте», выполненная при научной консультации доктора биологических наук, профессора Лушниковой Елены Леонидовны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в медицине – установлены особенности репаративных реакций при использовании аутологичных мультипотентных мезенхимных стромальных клеток костномозгового происхождения после острого локального нарушения венозного оттока в эксперименте,

что имеет важное значение для понимания возможностей и ограничений разрабатываемых клеточных технологий.

По актуальности, степени новизны, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, полноте изложения материалов в печатных научных изданиях диссертация соответствует требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. с изм. от 26.05.2020 г.) и предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автору Аникееву Анатолию Анатольевичу следует присудить ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании сотрудников кафедры судебной медицины имени профессора В.Н.Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 19 от «25» мая 2021 г.

Профессор кафедры судебной медицины
имени профессора В.Н.Крюкова
и патологической анатомии с курсом ДПО
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Алтайский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор

Л Л

Климачев Владимир Васильевич

Адрес учреждения:
656038, Алтайский край, г. Барн.
Проспект Ленина, д. 40
тел. 8(385) 256-68-00
rector@agmu.ru
http://www.asmu.ru

01 06 2021 г.

