

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Овсянко Елены Владимировны на диссертацию Кузькина Сергея Александровича на тему «Патоморфология миокарда при травме костной ткани и экспериментальном применении экзосом мультипотентных стромальных клеток», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия

Актуальность темы. Диссертационное исследование С.А.Кузькина посвящено изучению морфологических изменений миокарда при травме костной ткани и экспериментальном применении экзосом мультипотентных стромальных клеток. Актуальность исследования обусловлена тем, что в настоящее время именно экзосомы рассматриваются как ключевой регенеративный компонент секретóма мультипотентных стромальных клеток и клеток-предшественников. Экзосомы быстро поглощаются нативными клетками и являются идеальными естественными транспортерами для обмена содержимым клеточными элементами, поскольку несут множество сигнальных биомолекул, включая микроРНК, белки, ферменты, рецепторы клеточной поверхности, факторы роста, цитокины и липиды, которые могут модулировать биологию и функцию клеток-мишеней.

В исследованиях последних лет показано, что экзосомы мультипотентных клеток проявляют кардиозащитные, иммуномодуляторные и репаративные способности, подавляют воспаление и апоптоз, стимулируют ангиогенез и усиливают пролиферацию и дифференцировку резидентных сердечных мультипотентных клеток. Вместе с тем, в доступной литературе практически полностью отсутствуют данные о распределении экзосом по организму после разных способов введения: найдены только сообщения, что циркулирующие экзосомы могут быть нацелены на сердечно-сосудистые структуры, а экзосомы сердечно-сосудистого происхождения могут передаваться в отдаленные ткани посредством кровообращения. Полностью отсутствуют исследования возможности попадания в сердце экзосом после локальной инъекции в отдаленные органы и ткани. Отсутствуют также исследования того, какое влияние на морфофункциональное состояние миокарда они могут оказывать.

Таким образом, актуальность темы диссертации, связанной с исследованием структурных изменений миокарда при травме костной ткани и применении экзосом мультипотентных стромальных клеток (ЭМСК), сомнений

не вызывает.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов диссертации. Достоверность полученных данных не вызывает сомнений, так как автором использован в работе большой объем патоморфологического материала: проведено наблюдение, хирургическое вмешательство и патогистологическое исследование миокарда 62 беспородных кроликов. Применены современные методы комплексного патоморфологического анализа – световая и люминесцентная микроскопия, морфометрия и стереология; использованы клеточные технологии (выделение ЭМСК и окраска их мембран флюоресцентным красителем). Методы исследования адекватны поставленной цели, информативны. Достоверность результатов подтверждена статистической обработкой с использованием современных компьютерных программ.

Комплексный подход к изучению особенностей реакций миокарда экспериментальных животных после повреждения костной ткани конечности как в условиях применения экзосом мультипотентных стромальных клеток, так и без него, позволил автору представить развернутую патоморфологическую характеристику общих и частных закономерностей структурной реорганизации сердца в зависимости от срока, прошедшего с момента травмы костной ткани.

Выбранные методические подходы соответствуют поставленным цели и задачам и позволяют сформулировать основные научные положения и выводы, объективность и достоверность которых сомнений не вызывает.

Новизна исследования, полученных результатов и выводов диссертации. В диссертационной работе С.А.Кузькина впервые показано, что после введения в поврежденную кость конечности кроликов экзосом с мечеными флюоресцентным красителем мембранами в сосудах миокарда, а также рядом с ними, в течение 7 сут выявляются объекты очень малого размера с характерной люминесценцией. Количество таких структур постепенно уменьшается, снижается интенсивность их свечения, вплоть до почти полного исчезновения к 10-м суткам. Важно отметить, что костный дефект у кроликов сопровождается развитием дистрофических изменений кардиомиоцитов, отеком миокарда, полнокровием и расширением лимфатических сосудов, лейкоцитарной инфильтрацией с преобладанием лимфоцитов и макрофагов.

Впервые в диссертационной работе С.А.Кузькина установлено, что применение ЭМСК сопровождается снижением выраженности дистрофиче-

ских изменений кардиомиоцитов, но на фоне более значительной дилатацией кровеносных сосудов с формированием обширных геморрагий и тромбов как в полостях сердца, так и в его сосудах, пролонгацией явлений отека.

Впервые с помощью количественного морфологического анализа установлен одинаковый характер структурной реорганизации миокарда правого и левого желудочков сердца в ответ на дистантное повреждение костной ткани как при введении экзосом, так и без них. При этом наиболее выраженные изменения структурной организации миокарда обоих желудочков развиваются через 7 сут эксперимента и проявляются в уменьшении объемной плотности кардиомиоцитов, увеличении объемной плотности сосудов микроциркуляторного русла и увеличении суммарной объемной плотности клеток, волокон и основного вещества соединительной ткани.

Автор впервые провел количественный анализ численности клеток воспалительного инфильтрата в миокарде обоих желудочков и установил, что при моделировании костного дефекта увеличиваются относительное и абсолютное содержание нейтрофилов, эритроцитов, моноцитов, макрофагов, наиболее выраженные через 3 сут после повреждения, при использовании экзосом наибольшее увеличение этих показателей происходит через 10 сут.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов. В диссертационной работе С.А.Кузькина получены новые знания об особенностях реакций миокарда на повреждение костной ткани конечности с использованием ЭМСК и без них. Следует подчеркнуть, что данные люминесцентной микроскопии по выявлению в миокарде кроликов ЭМСК после их введения в участок повреждения костной ткани конечности свидетельствуют о том, что эти структуры могут с током крови переноситься в миокард и присутствовать там на протяжении 10 сут.

Подход диссертанта методами морфологического исследования к оценке состояния сердечной мышцы животных в зависимости от коррекции и от срока после повреждения костей на периферии дает возможность оптимизировать и индивидуализировать показания и противопоказания к клеточной терапии, связанной с лечением травм костных тканей. Полученные автором данные позволяют выбирать способы лечения, которые наиболее оптимально позволяют сохранить функции сердца. Результаты диссертации уже используются и будут применяться в патологической анатомии, гистологии, хирургии и травматологии.

Оценка содержания работы и ее завершенности в целом. Диссертация выполнена в классическом варианте и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, 2-х глав собственных результатов с их обсуждением, заключения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 122 страницах, иллюстрирована 17 многокомпонентными комбинированными рисунками хорошего качества, содержит 7 таблиц, в которых представлен цифровой материал (результаты статистической обработки полученных результатов). Выводы диссертации содержательны и вытекают из существа представленных данных. Указатель литературы включает 185 источников (46 отечественных и 139 иностранных).

Методы исследования вполне современны и адекватны поставленным задачам. Каждый полученный факт тщательно анализируется, глубоко обсуждается в тексте с привлечением литературы, что, несомненно, говорит об эрудиции автора. Все данные исследований представлены в количественном варианте. Большое количество цифрового материала для каждого момента работы объективизирует полученные данные и свидетельствует о добросовестности диссертанта как исследователя.

Необходимо отметить, что подобный многофакторный анализ и комплексный подход к изучению морфологических данных о реакциях сердечной мышцы животных в различные сроки после травмы конечности в зависимости от коррекции – довольно трудная задача. Сопоставление результатов морфологических исследований с результатами литературы делает диссертационную работу вполне репрезентативной.

Автореферат полностью отражает основные положения и выводы диссертации. Основные положения и выводы диссертации изложены в 5 печатных работах, опубликованных в научной печати, из них 3 – в научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований, в том числе входящих в базы данных Web of Science и Scopus.

Все сказанное позволяет высоко оценить диссертационную работу Сергея Александровича Кузькина. Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение. Диссертационная работа Кузькина Сергея Александровича на тему «Патоморфология миокарда при травме костной ткани и экспериментальном применении экзосом мультипотентных стромальных клеток», выполненная под руководством доктора медицинских наук Виталины Игоревны Майбородиной, является законченной научно-квалификационной ра-

ботой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для развития медицины (патологической анатомии, гистологии, хирургии и травматологии) – изучены характер и выраженность структурной реорганизации миокарда левого и правого желудочков сердца при травме костной ткани и применении экзосом мультипотентных стромальных клеток в эксперименте.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте изложения материалов работы в научных печатных изданиях диссертационная работа Кузькина Сергея Александровича соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. с изменениями от 26.05.2020 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автору следует присудить ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры анатомии человека
имени академика Ю.И.Бородина
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(специальность – патологическая анатомия)

Адрес:
630091, Россия, г. Новоси
Красный проспект, 52
Тел. 8 (383) 222-
e-mail: rectormgn

08.09.2022 г.

Овсянко Елена Владимировна



ФЕДЕРАЛЬНОЕ НАУЧНО-ЦЕНТРАЛЬНОЕ
ОБУ ВО НГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ
ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ

Начальник ОИ

« 08 »