



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ


(ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России)
пр. Ленина, 40, г. Барнаул, 656038
Тел.(3852)368848, факс (3852) 366091
E-mail: rector@agmu.ru; <http://www.agmu.ru>
ОКПО 01962853, ОГРН 1022201762164;
ИНН 2225003156, КПП 2225010
« _____ » _____ 20 № _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Алтайский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор
Ирина Игоревна





2022 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 Кузькина Сергея Александровича на тему «Патоморфология миокарда при травме костной ткани и экспериментальном применении экзосом мультипотентных стромальных клеток», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия

Актуальность темы. Мультипотентные стромальные клетки (МСК) представляют собой клеточный инструмент с хорошим потенциалом для регенеративной медицины. Терапия на основе МСК рассматривается как многообещающий вариант лечения ишемической болезни сердца. МСК костного мозга успешно прошли клинические испытания III фазы после доклинической оценки их эффективности на экспериментальных моделях ишемического повреждения миокарда. После инъекции МСК сохраняются в течение очень короткого времени. Это указывает на то, что пролонгированные защитные эффекты МСК на кардиомиоциты могут быть опосредованы паракринными функциями МСК, такими как экзосомы МСК (ЭМСК). Считается, что экзосомы играют жизненно важную роль в кардиопротективных эффектах,

связанных с МСК. В ряде исследований последних лет показано, что ЭМСК обладают некоторыми кардиозащитными, иммуномодуляторными и репаративными свойствами, подавляют воспаление и апоптоз, стимулируют ангиогенез и усиливают пролиферацию и дифференцирование резидентных сердечных стволовых клеток.

Вместе с этим практически нет данных о распределении ЭМСК по организму после разных способов введения, и полностью отсутствуют работы о возможности попадания в сердце экзосом после локальной инъекции в отдаленные органы и ткани. Также необходимо отметить определенную противоречивость результатов различных исследователей: от сообщений о прямом поглощении ЭМСК кардиомиоцитами до мнения, что сердце по своей природе невосприимчиво к доставке лекарств, опосредованной наночастицами.

В связи с вышеизложенным можно заключить, что одной из актуальных задач современной морфологии и клеточной терапии остается исследование биодистрибуции ЭМСК после тканевых инъекций и возможности их влияния на структурную организацию отдаленных от места введения органов.

Диссертация С.А. Кузькина написана по классической схеме: введение, обзор литературы, глава, в которой представлены материал и методы исследования, 2 главы, содержащие собственные результаты с их обсуждением, заключение, выводы и список использованной литературы, который включает 185 источников. Работа иллюстрирована 7 таблицами и 17 комбинированными рисунками отличного качества, написана понятным, хорошо читаемым языком, содержит новые сведения об особенностях патоморфологических реакций миокарда на травму большеберцовой кости кроликов без и с введением в место повреждения ЭМСК.

Представленные в обзоре литературы данные свидетельствуют о полном отсутствии результатов изучения влияния ЭМСК на органы, отдаленные от места тканевой инъекции. Однако при биодистрибуции по организму различных веществ именно сердце является первым органом, куда попадает кровь от всех остальных тканей. По изменениям миокарда можно точно оценивать возможность распределения всех препаратов и клеток, введенных извне, предсказывать развитие многих осложнений, а, значит, и успешно принимать меры по их профилактике. Все вышесказанное определило цель и задачи проведенного исследования.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается большим объемом экспериментальных наблюдений (образцы миокарда правого и левого желудочков сердца 62 кроликов в различные сроки после моделирования дефекта проксимального мышечка большеберцовой кости (ПМБК) без и с инъекцией в место повреждения ЭМСК). Применены современные методы патоморфологического исследования – световая и люминесцентная микроскопия с морфометрией. Методы исследования адекватны поставленной цели, достаточно информативны. Достоверность результатов подтверждена статистической обработкой с использованием современных компьютерных программ.

Диссертационная работа выполнена на современном уровне. Выводы и рекомендации, сделанные в диссертационной работе, соответствуют поставленным целям и задачам, обоснованы и логично вытекают из полученных результатов. Полученные данные могут служить базой для разработки практических рекомендаций и внедрения их в практику.

Научная новизна исследования и полученных результатов. Впервые показано, что после введения ЭМСК с мечеными флюоресцентным красителем мембранами в поврежденный ПМБК кроликов, в сосудах миокарда, а также рядом с ними, через 3 и 7 суток 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. Полученные данные свидетельствуют о том, что введенные в зону дефекта костной ткани ЭМСК могут мигрировать в сердце с проникновением в периваскулярные пространства.

Впервые показано, что в результате моделирования дефекта ПМБК у кроликов развивается отек миокарда, лимфостаз; отмечается полнокровие. К 10-м суткам указанные изменения возвращаются к исходным показателям. В миокарде левого и правого желудочков сердца возрастает общая численность клеток инфильтрата, при этом увеличиваются относительное и абсолютное содержание нейтрофилов, эритроцитов, моноцитов, макрофагов и клеток с признаками деструкции.

Впервые с помощью морфометрического анализа установлены направленные изменения архитектоники миокарда правого и левого желудочков сердца как после повреждения ПМБК, так и в условиях создания дефекта ПМБК с последующим применением ЭМСК. При этом показано, что наибо-

лее выраженные изменения структурной организации миокарда правого и левого желудочков сердца кроликов после повреждения ПМБК, в том числе и при введении ЭМСК, происходят через 7 сут эксперимента и проявляются в уменьшении объемной плотности кардиомиоцитов и увеличении объемной плотности капилляров и структур соединительной ткани.

Впервые установлено, что применение ЭМСК для воздействия на регенерацию поврежденного ПМБК сопровождается более быстрой дилатацией кровеносных сосудов сердца с выраженным диapedезом эритроцитов или даже геморрагиями, продлением отечных явлений, формированием тромбов в сосудах с облитерацией их просвета, склеротической трансформацией сосудистых оболочек и периваскулярных тканей.

В результате введения ЭМСК после моделирования дефекта ПМБК, по сравнению с травмой ПМБК без применения клеточных технологий, в сердечной мышце в составе инфильтрата снижается процентное содержание лимфоцитов, нейтрофилов, возрастает относительное количество эритроцитов, моноцитов и макрофагов.

Теоретическая и практическая значимость исследования заключается в получении новых знаний об особенностях структурной реорганизации миокарда при повреждении кости в дистальном отделе конечности с применением и без применения ЭМСК. Установлена принципиальная возможность миграции ЭМСК в миокард как правого, так и левого желудочков сердца при введении их в костный дефект. Так как в результате хирургического вмешательства на ПМБК в единичных наблюдениях было зарегистрировано появление в правых полостях сердца сгустков крови, больших количеств гемопоэтических клеток и тканевого детрита, целесообразно принимать меры, направленные на недопущение попадания дебриса в кровоток и на профилактику тромбоэмболии легочных артерий.

Полученные Кузькиным С.А. данные актуальны и используются в преподавательской и научно-исследовательской работе.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. В связи с тем, что после создания дефекта ПМБК у кроликов имеются признаки влияния на миокард детрита из места операции, такие как отек и лимфостаз, нарушения микроциркуляции крови, лейкоцитарная инфильтрация, необходимы разработка и принятие мероприятий, направленных как на профилактику, так и коррекцию указанных изменений.

Использованные в работе методы исследования и полученные результаты могут быть применены в научно-исследовательских лабораториях соответствующего профиля при изучении особенностей патоморфологических реакций тканей при использовании клеточных технологий, в частности, при введении клеток или их производных для стимуляции регенераторных процессов. Результаты диссертационной работы следует использовать в учебном процессе для преподавания студентам и слушателям ФУВ медицинских ВУЗов. Целесообразно также издать методические рекомендации по данной проблеме для патоморфологов, кардиологов, хирургов и травматологов.

Результаты исследования представлены в 5 научных публикациях, из которых 3 опубликованы в ведущих научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований, в том числе входящих в базы Web of Sciences и Scopus. Результаты апробированы на российских и международных конгрессах, форумах и научно-практических конференциях. Выводы соответствуют полученным результатам. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе С.А.Кузькина нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Кузькина Сергея Александровича на тему «Патоморфология миокарда при травме костной ткани и экспериментальном применении экзосом мультипотентных стромальных клеток» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук Майбородиной Виталины Игоревны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для развития медицины (патологической анатомии, кардиологии, травматологии) – установлены особенности структурных изменений миокарда кроликов при травме костной ткани и экспериментальном применении экзосом мультипотентных стромальных клеток.

По актуальности, степени новизны, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, полноте изложения материалов в печатных научных изданиях диссертация соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013

№ 842 в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. с изм. от 26.05.2020 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автору Кузькину Сергею Александровичу следует присудить ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании сотрудников кафедры судебной медицины имени профессора В.Н.Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России № 1 от «25» августа 2022 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

Бобров Игорь Петрович

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

30.08.2022

Подпись подтверждаю
Управление кадров
Е.А. Мякушев

