

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Фатхудинова Тимура Хайсамудиновича на диссертационную работу Файзуллина Алексея Леонидовича на тему «Применение антифибротических скаффолдов в регенеративной медицине (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – «Патологическая анатомия»

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Регенеративная медицина и тканевая инженерия направлены на решение таких проблем современной медицины как нехватка донорских органов и реакция отторжения трансплантата. На сегодняшний день проблема выбора биосовместимого скаффолда для реконструктивных операций далека от решения. Основные направления научных исследований ориентированы на создания комплексных биоматериалов, обладающих адекватными биологическими и манипуляционными характеристиками, а также биоматериалов с добавлением лекарственных препаратов. Среди них особый интерес вызывают антифибротические (противорубцовые) скаффолды, необходимые для реконструкции тканей и органов, сопряженных с риском фибротических осложнений при формировании соединительнотканной капсулы вокруг имплантата. Препятствие фиброзированию периимплантных тканей создает условия для полной биодеградации материала скаффолда и адекватной васкуляризации, что ассоциировано с благоприятным клиническим прогнозом. Не подлежит сомнению использование прямых методов доказательной медицины на этапе клинических исследований таких материалов, но особенно ценным следует считать морфологические методы исследования, которые в сочетании со статистическим анализом результатов морфометрии позволяют дать объективную оценку безопасности и эффективности исследуемой медицинской конструкции.

Особенно важно оценить и сравнить разные способы доставки антифибротических агентов в участок имплантации. В данной работе

представлены актуальные результаты сравнительного анализа течения периимплантного фиброза. Автором диссертационного исследования с использованием инструментальных и гистоморфометрических методов удалось не просто решить вопрос о безопасности и эффективности антифибротических скаффолдов, но и продемонстрировать возможность построения доказательной базы на высоком современном уровне, что делает тему актуальной, полученные результаты обоснованными и соответствующими задачам современной регенеративной и пластической хирургии.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Релевантная экспериментальная модель, значительный объем морфологического материала, использование нескольких окрасок и режимов в световой микроскопии, проведенные термические, химические и иммуногистохимическое исследования адекватны для решения поставленных задач. Использование нескольких параметров для оценки степени выраженности воспаления и регенерации, клеточной плотности и толщины грануляционной, рубцовой и периимплантной ткани, экспрессии иммуногистохимических маркеров, а также применение современных статистических методов для анализа полученных обширных данных морфометрии подтверждает достоверность полученных результатов.

Выводы и положения, выносимые на защиту полностью отражают основные результаты. Предложенные практические рекомендации обоснованы и четко сформулированы.

### **Новизна полученных результатов**

Весьма существенны и имеют практическое значение впервые полученные диссертантом результаты комплексного морфологического и физико-химического анализов созревающих гипертрофических рубцов. Эти данные могут быть использованы при разработке методологических рекомендаций по исследованию рубцов и способов их предотвращения и лечения. Автором впервые в мире была продемонстрирована корреляция

между иммунофенотипическими изменениям гигантских многоядерных клеток инородных тел и фибробластов в периимплантах тканях. Эти результаты указывают на то, что подавления профибротической сигнализации макрофагами, в частности, трансформирующего фактора роста бета-1, представляет интерес как терапевтическая мишень для контроля интеграции биоматериалов.

Работа Файзуллина А.Л. соответствует пунктам 2 – «Прижизненная диагностика и прогнозная оценка болезней на основе исследований биопсийных материалов, научный анализ патологического процесса, лежащего в основе заболевания» и 3 – «Исследование патогенетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ патогенетической терапии» паспорта научной специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия.

#### **Достоверность полученных результатов**

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством образцов материала экспериментальных животных, использованием современных морфологических методов исследования, включая иммуногистохимические методы, а также объективный анализ полученных экспериментальных данных с помощью адекватных методов статистики.

#### **Научная и практическая значимость результатов**

По результатам проведенного исследования сформулированы практические рекомендации по моделированию гипертрофических рубцов, которые будут полезны врачам клинических специальностей, в особенности хирургам и дерматологам.

Помимо этого, в рамках данной работы была продемонстрирована антифибротическая модификация скаффолда, которая представляет особый интерес для исследователей в области регенеративной медицины, и также может найти свое место в практической медицине после ряда дополнительных исследований. Автор подчеркивает необходимость дальнейшей разработки темы, так как следующим логическим этапом проекта станет модификация

искусственного органа, имплантация которого сопряжена с риском рубцовых осложнений, например искусственной уретры или пищевода.

По теме диссертации Файзуллина А.Л. опубликовано 12 печатных работ, в том числе: 9 статей в журналах, включенных в международную базу Scopus (7 оригинальных и 2 обзорных) и 3 тезисов, 2 из которых в зарубежных сборниках.

### **Оформление и содержание работы**

Диссертация Файзуллина А.Л. изложена по традиционному плану и включает «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список обозначений и сокращений», «Список литературы». Библиографический список включает 260 источников, в том числе 241 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 13 таблицами и изложена на 145 страницах машинописного текста.

Во «Введении» автор приводит краткую информацию об осложнениях, ассоциированных с медицинскими имплантатами, проблеме периимплантного фиброза, а также кратко обозначает степень разработанности темы. Актуальность работы и ее научная новизна четко обозначены, задачи сформулированы адекватно поставленной цели.

Литературный обзор хорошо структурирован и разделен на несколько подглав, в которых последовательно изложена информация о механизмах тканевой реакции на имплантаты, моделировании фиброза тканей в животных моделях и описаны терапевтические мишени периимплантного фиброза. Отдельно следует отметить наиболее проработанную и представляющую интерес часть обзора – систематический обзор всех имеющихся в научной литературе сведений о роли реакции на инородное тело при имплантации систем доставки лекарств. В этой части обзора дана историческая справка и подробно описаны клинические осложнения, связанные с подкожными, глазными, внутричерепными имплантатами, а также сосудистыми стентами.

Во второй главе подробно сведена в таблицы и проиллюстрирована информация о двух экспериментах, вошедших в структуру диссертационной работы. Исчерпывающе отражены детали создания и характеристики скаффолдов, а также анализа нагрузки и высвобождения пирфенидона. В разделе приводятся протоколы по моделированию гипертрофических рубцов на ушах кроликов и подкожной имплантации скаффолдов, а также описаны протоколы термического и химического анализов, окраска гистологических препаратов, в том числе подробно изложена методика морфометрической оценки и иммуногистохимического исследования.

В главе 3 описаны результаты эксперимента по моделированию гипертрофических рубцов кожи на вентральной стороне ушей кроликов. Крайне подробно описана морфология созревания рубцов на всех сроках исследования, эти данные сопоставлены с результатами иммуногистохимического исследования. В обсуждении приводится обоснование и обобщение полученных результатов, что хорошо проиллюстрировано схемой.

В главе 4 описаны результаты эксперимента по применению антифибротических скаффолдов для контроля перимплантного фиброза. Основной фокус результатов сосредоточен на описании и количественной оценке созревания перимплантной соединительнотканной капсулы и изменения иммунофенотипов гигантских многоядерных клеток инородных тел и фибробластов. В обсуждении приводится детальный анализ корреляций между воспалительными и регенеративными процессами в участках имплантаций.

В заключении автором подводятся итоги выполненного исследования, полученные результаты кратко подкрепляются данными из обсуждения и подводят к выводам.

Достоинством диссертационной работы являются выводы по каждому разделу, живое обсуждение полученных результатов, достаточное количество публикаций по материалам исследований, полностью отражающих основные результаты работы.

Автореферат диссертационной работы полностью соответствует рукописи диссертации.

### **Общие замечания по диссертационной работе**

При высокой в целом оценке диссертации имеются следующие замечания:

1. Полилактид давно применяется как материал для изготовления медицинских изделий, в том числе резорбируемого шовного материала. Объясните, пожалуйста, почему для моделирования периимплантного фиброза вы не использовали популярные небиodeградирующие материалы, такие как хитозан и кремний?

2. Ни во введении, ни в обсуждении не объяснено, по какой логике был выбран размер гранул, из которых был приготовлен скаффолд. Мы знаем, что текстурированные имплантаты прочно закрепились в пластической хирургии, но есть ли биологическое обоснование выбора заданной микротекстуры поверхности скаффолда, кроме того размер гранул во многом определяет реакцию ГКИТ?

3. В своей работе автор не исследовал, очевидно, значительную роль матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в развитие фиброза. Хотелось бы, чтобы в последующих исследованиях автор уделил им должное внимание.

### **Заключение**

Диссертационная работа Файзуллина Алексея Леонидовича на тему: «Применение антифибротических скаффолдов в регенеративной медицине (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)» по научной специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение задачи по установлению динамических особенностей моделируемого фиброза дермы кожи и антифибротических эффектов медленно биodeградирующих полилактидных скаффолдов с пирфенидоном.

