

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Иванова Алексея Алексеевича 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 избранной темы

Диссертационная работа Файзуллина А.Л. посвящена морфологическому исследованию влияния локальной доставки антифибротического агента на периимплантный фиброз. Актуальность работы не вызывает сомнений – на сегодняшний день стремительное развитие регенеративной медицины и тканевой инженерии ставит вопрос о долгосрочном контроле тканевого ответа на имплантаты. В то время как большая часть научной литературы по данной проблеме посвящена поиску биомиметических имплантов, минимизирующих периимплантационный фиброз и взаимодействию биоматериалов с микроокружением, влияющим на исход интеграции инородного тела в ткани пациента. К факторам делающим эту тему сложной для исследования, но одновременно и крайне интересной можно отнести как длительные сроки развития продуктивного гранулематозного воспаления, так и отсутствие общепринятого набора исследуемых маркеров, за исключением трансформирующего фактора роста бета-1 и маркеров поляризации макрофагов. Поиск потенциальных факторов, способных повлиять на образование соединительнотканной капсулы вокруг имплантированных конструкторов – ключ к тому, чтобы добиться полной интеграции инородного материала в организме реципиента. Таким образом, проблема исследований механизмов периимплантного фиброза имеет не

только фундаментальное, но и практическое значение для современной медицины.

**Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

Достоверность изложенных в диссертационной работе результатов следует из продуманного дизайна серии экспериментов. Заслуживает похвалы проведение и публикация результатов абсолютно методологической работы по моделированию гипертрофических рубцов, на которых основана интерпретация морфологических изменений периимплантных тканей в следующей главе диссертации. В обоих экспериментах проведен комплексный анализ тканей различными гистологическими методами, а также проведены термический, химический и генетический анализы. Результаты подтверждены грамотной статистической обработкой; для их анализа использована обширная современная литература (список литературы включает 260 источников).

Выводы и положения, выносимые на защиту обоснованы и не вызывают сомнения. Сформулированные в диссертации практические рекомендации полностью аргументированы и являются логическим следствием из проведенного исследования.

Представленное диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия, а также области исследования согласно пунктам: 2 – «Прижизненная диагностика и прогнозная оценка болезней на основе исследований биопсийных материалов, научный анализ патологического процесса, лежащего в основе заболевания», 3 – «Исследование патогенетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ патогенетической терапии».

Научная новизна исследования и значимость для науки полученных результатов

Применение комплекса различных методов позволило автору углубить знания о механизмах продуктивного гранулематозного воспаления в тканевой реакции на биоматериалы. Особенную ценность работе придает комплексный морфометрический анализ гистологических препаратов с последующим поиском корреляций и их объяснением, что отвечает трендам развития как патологической анатомии, так и тканевой инженерии в рамках доказательной медицины.

В диссертационной работе Файзуллина А.Л. впервые было предложено экстраполировать классификацию поляризованных типов макрофагов на клетки инородных тел. Благодаря детальному анализу результатов иммуногистохимии, были предложены объяснения изменений иммунофенотипов клеток в перимплантных тканях под действием пирфенидона, которые были убедительно подкреплены данными из научной литературы.

Предложенная Файзуллиным А.Л. пролонгированная локальная доставка одобренного для клинического применения препарата пирфенидона может найти свое место не только в регенеративной медицине, но и в других областях медицины, где остро стоит проблема лечения фиброза. Таким образом, представляется крайне интересным, какой эффект могут оказать антифибротические скаффолды из работы диссертанта на ткань фиброзированной печени или капсулы аденокарциномы протоков поджелудочной железы.

Результаты, полученные Файзуллиным А.Л., отражены в 12 публикациях, в том числе в 9 полнотекстовых статьях, опубликованных в зарубежных изданиях, рецензируемых Scopus.

Структура и содержания диссертации

Диссертация изложена по традиционному плану на 145 страницах машинописного текста и включает разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы, список литературы. Работа иллюстрирована фотографиями высокого качества, графиками и поясняющими схемами, а также содержит 13 сводных таблиц.

Во введении аргументировано обосновывается актуальность, цель и задачи выполненной работы, ее новизна, приводятся данные о степени изученности темы. Обзор литературы содержит 4 подразделов, в которых полно и подробно излагаются современные данные о механизмах реакции на инородное тело при имплантации биоматериалов, освещены вопросы экспериментального моделирования и лечения фиброза. В обзоре дано подробное описание современного состояния рынка имплантируемых систем доставки лекарств. В нем отражены имеющиеся сведения о нежелательных реакциях на эти устройства, в том числе на рубцовую трансформацию окружающих тканей, которая может привести к миграции и нарушению целостности конструкции.

Раздел материалы и методы написан достаточно подробно, содержит все необходимые методические сведения и показывает высокую методическую подготовку и компетентность автора в выполненной работе. Все многочисленные методы, использованные автором адекватны для достижения цели и задач, поставленных в работе.

Результаты и обсуждения экспериментальных работы по моделированию гипертрофических рубцов и применению антифибротических скаффолдах разделены на отдельные главы. В главе результатов исследования гипертрофических рубцов излагаются полученные автором результаты, которые иллюстрированы многочисленными микрофотографиями и графиками с подробными подписями, все количественные данные статистически обработаны. Особенно хочется подчеркнуть адекватность выбранной автором экспериментальной модели, позволяющей контролировать формирование гипертрофических рубцов. Полученные

автором результаты поясняются и сравниваются с известными из литературы сведениями.

В следующей главе, посвященной применению скаффолдов с пирфенидоном для контроля периимплантного фиброза, значительная часть результатов посвящена характеристике полилактидных конструкций. Морфометрический анализ изображений микроструктуры скаффолда, проведенный до имплантации с помощью сканирующей электронной микроскопии, позволил дать детальное гистологическое описание участков имплантаций, а для объективизации данных приводится значительное количество балльных и линейных измерений. Особый фокус в изложении и обсуждении результатов уделяется поиску и объяснению корреляций между оцененными морфологическими признаками. С этой стороны работа свидетельствует о глубоком понимании диссертантом как морфогенеза, так и методов статистического анализа.

В заключение автор подводит итог выполненной работы, подчеркивает ее значимость и новизну и намечает дальнейшие перспективы исследований.

Работа содержит 7 выводов, которые вполне обоснованы и полностью отражают полученные результаты.

Соответствие автореферата изложенным положениям работы

Текст автореферата структурирован и отражает использованные материалы и методы, он содержит подробные сводные таблицы экспериментальных животных и объектов исследования в экспериментах. Результаты диссертационного исследования представлены корректно и полно.

Замечания по диссертационной работе и вопросы

Принципиальных замечаний к способам изложения и содержанию работы нет. Однако, обращает на себя внимание упор на представление микрофотографий в формате масштабных панелей. Морфологические аспекты

работы выглядели бы более убедительно, если в диссертации было больше одиночных и парных микрофотографий.

Из текста диссертации следует, что средние уровни мРНК генов коллагена типов I и III в периимплантных тканях в разных группах исследования значительно не различались между собой а доля незрелого коллагена с малым количеством поперечных сшивок в участках имплантаций антифибротических скаффолдов на 30е сутки ($40\pm 6\%$) почему то значительно ниже, чем в группе без пирфенидона ($60\pm 10\%$)?

Полилактид, из которого состояли скаффолды является полимером молочной кислоты. Почему выбран этот полимер, а не другой, например поликапролактон или полигликолевая кислота?

Полное высвобождение антифибротического средства - пирфенидона происходит, по данным *in vitro*, через 80 часов. Почему антифибротический эффект сохраняется в течение всего срока эксперимента?

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 законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по установлению динамических особенностей моделируемого фиброза дермы кожи и антифибротических эффектов медленно биodeградирующих полилактидных скаффолдов с пирфенидоном. Она имеет существенное значение для патологической анатомии и соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом

ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Файзуллин Алексей Леонидович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 14.03.02 Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией
молекулярной клеточной патологии
ФГБОУ ВО
«МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России



Иванов А.А.

«07» 06 2022 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Иванова А.А. удостоверяю

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО
«МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России
д.м.н., профессор



Васюк Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1, тел. +7 (495) 609-67-00 e-mail: mail@msmsu.ru

www.msmsu.ru