

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Затолокиной Марии Алексеевны на диссертационную работу Кудрачева
Тагира Радиковича «Тканевая инженерия менисков коленного сустава с
использованием скаффолдов на комбинированной основе»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальностям:

3.1.8. Травматология и ортопедия, 1.5.22. Клеточная биология

Актуальность избранной темы

Дегенеративные изменения и острые разрывы мениска коленного сустава могут значительно ухудшить качество жизни пациента по причине боли и ограничения объема движений в нем. Нарушение целостности менисков способствует механическому повреждению хрящевой ткани, как вследствие непосредственного воздействия на хрящ, так и по причине нарушения биомеханики сустава. С прогрессированием дегенеративных изменений увеличиваются риски необходимости в дорогостоящем хирургическом лечении (хондропластики, эндопротезировании). Вышеописанные проблемы способствуют существенному нарушению показателей качества жизни и активности пациентов. Развитие новых и более эффективных методов лечения данного типа внутрисуставных повреждений, а именно, новых методов реконструкции ткани мениска, способно предотвратить прогрессирование дегенеративных изменений коленного сустава и снизить общественную нагрузку на систему здравоохранения.

Научной проблемой, на решение которой направлена данная диссертационная работа, является конструирование композитного скаффолда для частичной замены поврежденной ткани мениска с последующим функциональным восстановлением. Так как ни одна из существующих на рынке конструкций не является идеальной - проблема полной регенерации мениска остается актуальной по сегодняшний день. Исследователи и врачи заинтересованы в получении комбинации из скаффолда, биостимулирующих молекул и клеток для получения лучшего восстановления менисковой ткани. Так же, необходимо учитывать такие важные аспекты, как выбор полимера, технологии производства, геометрии и, как следствие, механические свойства конструкций, чтобы обеспечить правильную поддержку клеточной адгезии, роста и дифференцировки клеток на

создаваемом конструкте. Относительно полимеров – необходимо выбирать биосовместимые и нетоксичные полимеры с биоразлагаемыми свойствами, что обеспечивает ремоделирование тканей и позволяет избежать образования токсичных продуктов распада.

Таким образом, выполненная Кудрачевым Тагиром Радиковичем диссертационная работа, соответствует современным медицинским прорывным технологиям и представляется своевременной и актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и корректность выводов и положений настоящей диссертации обосновывается дизайном проведенного исследования. Цель и задачи сформулированы корректно. Помимо этого, несомненной доказательной базой обладают сведения, полученные в исследованиях *in vitro* и *in vivo* экспериментов. Использовались современные методы исследования, а также адекватные методы статистического анализа для обработки данных. Основные научные положения диссертационной работы достаточно полно отражены в опубликованных работах, включающих в том числе 3 полнотекстовые статьи в рецензируемых изданиях из перечня Сеченовского Университета и перечня, рекомендованного ВАК Минобрнауки России.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов в диссертационном исследовании Кудрачева Тагира Радиковича не вызывает сомнения. Весь экспериментальный раздел работы выполнен в соответствии с протоколами, прошедшими этическую экспертизу на современном лабораторном оборудовании с привлечением адекватных методов клеточной биологии и лабораторно-экспериментальных методов доклинической оперативной хирургии. Достоверность и репрезентативность полученных результатов обеспечивается видом и количеством наблюдений, поставленных *in vitro* экспериментов, лабораторных животных, а также неукоснительным соблюдением официальных требований и норм по содержанию животных и их использованию в надлежащей доклинической практике. О достоверности полученных результатов и сформулированных выводов свидетельствует корректное и обоснованное использование методов медико-биологической статистики.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Производство скаффолдов мениска с использованием аддитивных технологий, в частности, посредством 3Д принтера методом послойного наложения демонстрирует высокий потенциал для последующего использования в травматологии и ортопедии.

Скаффолды менисков из поликапролактоновой основы в комбинации с коллагеновыми гидрогелями первого и второго типов после доклинических испытаний на более крупных моделях животных могут быть предложены для использования в клинической практике.

Разработанные экспериментальные подходы по созданию и имплантации каркасов мениска на моделях мелких животных могут послужить основой для создания тканеинженерных конструкций искусственных менисков для реконструктивной хирургии.

Оценка объема, структуры и содержания диссертационной работы

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 149 листах и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, двух глав с описанием собственных результатов, главы заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, включающего 186 источников, из которых 137 — ссылки на работы иностранных авторов.

Во введении диссертантом обоснована актуальность выбранной темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, на которые в ходе выполнения работы даны убедительные ответы.

Первая глава посвящена обзору литературы: описаны структурно-функциональные особенности мениска коленного сустава, его биомеханическая характеристика и причины возникновения повреждений менисковой ткани; представлены современные способы лечения разрывов мениска, а также тканеинженерный подход к лечению разрывов мениска коленного сустава, где автор подробно представил способы и условия применения скаффолдов мениска, их достоинства и недостатки, привел примеры существующих имплантов, которые изготавливались исследователями и были испытаны на доклиническом этапе.

Во второй главе автор описывает материалы и методы исследования. Дизайн исследования представлен логично и излагает

последовательное и поэтапное решение поставленных задач по изготовлению и имплантации комбинированного скаффолда мениска. В главе уделяется должное внимание описанию *in vitro* исследованиям с применением механических тестов и определению контактной цитотоксичности с помощью человеческих фибробластов. Представлены описания *in vivo* экспериментов с детальным изложением протоколов проведения и последующими постимплантационными исследованиями тканей коленного сустава, в том числе гистологические методы, методы статистической обработки, применение которых обеспечивает получение репрезентативных результатов.

В третьей главе, автор повествует о методах изготовления скаффолдов и определения их параметров для последующего производства. Результаты *in vitro* исследований показывают преимущества комбинированного скаффолда перед поликапролактоновым каркасом по механическим свойствам, способностям к гидрофильности и отсутствию контактной цитотоксичности.

В четвертой главе, посвященной *in vivo* экспериментам на мелких лабораторных животных, автор описывает степень выраженности реактивных изменений тканей окружающих разработанные скаффолды. Наглядно продемонстрированы морфологические результаты после имплантации скаффолдов мениска под кожу крысам породы Wistar, которые заключались в минимальном воспалительном ответе на произведенный имплант, при остающейся возможности к регенерации и постепенному замещению каркаса соединительной тканью. После имплантации комбинированных скаффолдов в коленные суставы кроликам породы Советская Шиншилла на поздних сроках выведения описаны наличие хондроцитоподобных клеток и глюкозаминогликанов (при окраске пикросириус красный) во внутренней части постимплантационного скаффолда, а фибробластоподобных клеток во внешней части импланта в соответствии с составом нативного мениска коленного сустава кролика.

Обращает на себя внимание, что для получения доказательств эффективности технологии автор привлек широкий арсенал морфологических методов исследования (окраска гематоксилином и эозином, пикросириусом красным, сафранином О - метиловый зеленый).

В заключительном разделе диссертационного исследования автор анализирует результаты, намечая перспективы разработки темы в дальнейшем. Практические рекомендации, предложенные автором, обозначают горизонты практического применения полученных результатов.

Выводы вытекают из полученных автором результатов и отражают основное содержание работы, являются логичными ответами на поставленные задачи. Достоверность выводов не вызывает сомнения.

Автореферат по структуре и содержанию полностью соответствует рукописи диссертации.

Общие замечания по диссертационной работе и вопросы диссертанту

В содержании и оформлении диссертации недостатков не выявлено. Полученные автором результаты имеют важное теоретическое значение для понимания особенностей цитохимических и физиологических аспектов жизненного цикла и пролиферации фибробластов при экспериментальных (в том числе повреждающих) воздействиях, также практическое значение для разработки новых технологий неоваскуляризации тканей и применения биоразлагающихся скаффолдов мениска при решении задач реконструктивной хирургии.

Для поддержания дискуссии прошу ответить на следующие вопросы:

1. Объясните причину выбора одного из комбинированных скаффолдов по завершении первого этапа исследования?
2. Какими критериями вы руководствовались в вашей работе при выборе гистологических способов окраски?

Заключение

Диссертационная работа Кудрачева Тагира Радиковича на тему: «Тканевая инженерия менисков коленного сустава с использованием скаффолдов на комбинированной основе», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.8. Травматология и ортопедия, 1.5.22. Клеточная биология является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной для травматологии и ортопедии и клеточной биологии актуальной задачи по разработке и адаптации материалов для замещения мениска коленного сустава и изучению морфологических изменений в окружающих их тканях. Выносимые на защиту научные

положения, выводы и рекомендации в полной мере соответствуют общей концепции работы и полученным в ходе исследования результатам.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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 № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными приказом №1179 от 29.08.2023г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Кудрачев Тагир Радикович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям: 3.1.8. Травматология и ортопедия, 1.5.22. Клеточная биология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук по специальности 1.5.22. – Клеточная биология,
профессор, профессор кафедры гистологии,
эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава РФ

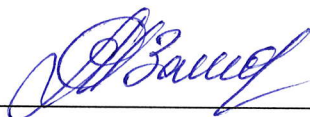
Адрес: РФ, 305041, Курская область, г. Курск,

Ул. К. Маркса д.3, Тел: +7-4712-58-81-38, Факс+7(4712)588137

E-mail: kurskmed@mail.ru

18.04.2023

Дата



Подпись

Мария Алексеевна Затолокина

Подпись д.м.н., профессора, профессор кафедры гистологии, эмбриологии,
цитологии Затолокиной М.А. заверяю

Начальник УПикР





Сорокина Наталья Николаевна