

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и инновациям

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

кандидат медицинских наук

Мирзаев К.Б.



« 25 » 05 2022 г.

ОТЗЫВ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации 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 выполненной работы

Периимплантный фиброз является важнейшим препятствием для биологической интеграции медицинских имплантатов, ограничивая реконструктивные возможности пластических хирургов и ограничивая транспортировку питательных веществ и лекарств в периимплантную зону.

Трансформирующий фактор роста бета-1 является хорошо изученной ключевой сигнальной молекулой, запускающей и поддерживающей фибротическую активацию клеток и фиброз в различных биологических тканях, например, в коже, трахее и уретре. Единственным доступным для клинического применения антагонистом трансформирующего фактора роста бета-1 является лекарственный препарат против идиопатического фиброза легких, пирфенидон. Внедрение пирфенидона в другие области медицины, к несчастью, оказалось невозможным из-за его выраженного системного

токсического действия. Так, например, в процессе клинических испытаний пирфенидона для лечения рубцов кожи было определено, что его применение приводит к патологической фоточувствительности кожных покровов. Препарат был ранее исследован для цели, близкой той, которая была поставлена в работе диссертанта: пациентки получали пирфенидон перорально после протезирования молочных желез. И хотя частота развития контрактуры соединительнотканной капсулы снизилась, были отмечены побочные эффекты (например, нарушение перистальтической функции кишечника), которые вынудили исследователей приостановить клинические испытания до решения проблемы эффективной доставки препарата.

Тканевая реакция на искусственные органы и ткани во многом определяется реакцией на их основу, скаффолд. Медленно деградирующие в организме биоматериалы вызывают продуктивное гранулематозное воспаление, в котором ключевую роль играют гигантские многоядерные клетки инородных тел, секретирующие трансформирующий фактор роста бета-1 в высоких количествах. Локальная доставка пирфенидона в участок имплантации такого инородного тела направлена на подавления профибротических сигналов и формирование соединительнотканной капсулы.

Таким образом, диссертационная работа Файзуллина А.Л. посвящена актуальным проблемам исследования механизмов фиброза и разработки и морфологического обоснования эффективности локальной доставки антифибротического агента, пирфенидона.

Научная и практическая ценность диссертации

Научная новизна диссертации определяется тем, что данная работа является первым исследованием, в котором проводилась оценка локальной пролонгированной доставки антифибротического лекарственного препарата на тканевую реакцию на имплантат. В результате чего было показано, что фибротическая трансформация тканей вокруг антифибротических скаффолдов с пирфенидоном была значительно менее выражена, чем в группе без препарата.

Впервые в мире была определена корреляция между иммунофенотипами гигантских многоядерных клеток инородных тел и фибробластами в периимплантных тканях. Было продемонстрировано, что локальная доставка пирфенидона приводит к реполяризации клеток инородных тел, а именно – уменьшению экспрессии маркера аргиназы-1. Этот переход коррелирует со снижением экспрессии альфа-гладкомышечного актина в фибробластах, уменьшением периимплантного фиброза, разрастанием соединительной ткани вокруг скаффолда и усилением биологической резорбции материала.

Также диссертантом была проведена фундаментальная работа по установлению динамических изменений морфологической структуры и физико-химических свойств дермы в коже вентральной стороны уха кролика. На основании полученных результатов диссертант предложил стадийную классификацию созревания гипертрофических рубцов в этой модели, а также обосновал временные сроки эксперимента с имплантациями скаффолдов.

В данной диссертационной работе впервые был применен метод дифференциальной сканирующей калориметрии для оценки массовых долей незрелого и зрелого коллагена в соединительнотканых капсулах.

Результаты проведенного исследования отражены в 12 публикациях, 9 из которых являются полнотекстовыми статьями в рецензируемых зарубежных научных изданиях, включенных в базу Scopus, 2 – тезисными докладами в сборниках зарубежных конференций, 1 – тезисным докладом в сборнике всероссийской научной конференции.

Значимость полученных соискателем результатов для развития соответствующей отрасли науки

Значимость работы для науки заключается в определении клеточных механизмов фиброза периимплантных тканей, установлении корреляций между структурными изменениями гигантских многоядерных клеток инородных тел и миофибробластами. Ответы на данные вопросы позволят

предотвратить постимплантационные осложнения в реконструированных органах, такие как стриктуры уретры, стенозы трахеи и рубцы кожи.

На основании проведенного исследования по оценке влияния локально доставляемого пирфенидона на периимплантный фиброз, автором даны практические рекомендации: Локальная доставка 500 мкг пирфенидона в скаффолде тканеинженерной конструкции или имплантируемой системы доставки лекарств предотвращает фибротическую трансформацию периимплантной ткани и образование соединительнотканной капсулы. Пролонгированное высвобождение антифибротического агента можно использовать для повышения биологической совместимости медленно деградирующих или нерезорбируемых имплантатов.

Полученные данные о том, что пролонгированная локальная доставка пирфенидона снижает признаки фибротической трансформации периимплантных тканей, позволяет сделать вывод о том, что подобная антифибротическая модификация может быть успешна применена при разработке и применении скаффолдов в регенеративной медицине.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

1. Учитывая теоретическую значимость выполненного Файзуллиным А.Л. исследования, применение основных выводов и положений работы можно рекомендовать к внедрению в научно-исследовательскую работу лабораторий, кафедр и институтов, специализирующихся на изучении тканевой инженерии, в частности, в работу Института регенеративной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова и Отдела регенеративной медицины Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

2. Результаты работы могут быть использованы в экспериментальной, научно-исследовательской и практической работе

морфологов, тканевых инженеров и хирургов профильных медицинских организаций.

3. Результаты проведенного диссертантом исследования могут быть рекомендованы к использованию при разработке образовательных программ, факультативных курсов и написании учебных пособий и методических рекомендаций для аспирантов и докторантов, обучающихся по направлению подготовки «Фундаментальная медицина» и «Клиническая медицина» по профилям «Патологическая анатомия» и «Хирургия», а также для ординаторов медицинских специальностей.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Файзуллина Алексея Леонидовича на тему «Применение антифибротических скаффолдов в регенеративной медицине (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является 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, что 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.

Отзыв на диссертацию Файзуллина Алексея Леонидовича составлен заведующим кафедрой патологической анатомии, д.м.н., профессором,

академиком РАН Франком Георгием Авраамовичем, заслушан и одобрен на заседании кафедры патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №4 от 23 мая 2022 г.)

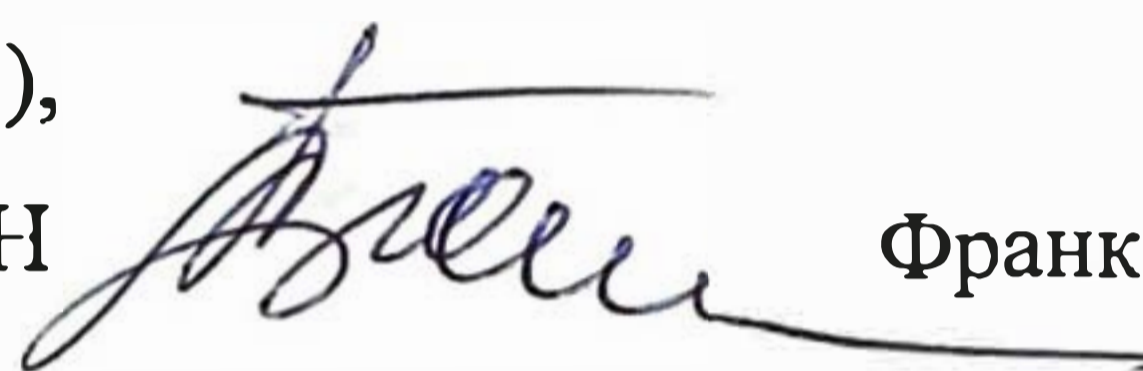
Заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

Минздрава России

доктор медицинских наук

(14.00.14 — Онкология),

профессор, академик РАН



Франк Георгий Авраамович

Подпись д.м.н., профессора, академика РАН Франка Г.А. заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

Минздрава России

доктор медицинских наук,

профессор



Чеботарева Татьяна Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Телефон: 8 (495) 680-05-99

E-mail: rmapo@rmapo.ru

Информация о лице, утвердившем Заключение организации, где выполнялась диссертация

МИРЗАЕВ КАРИН БАДАВИЕВИЧ

Кандидат медицинских наук

Проректор по научной работе и инновациям

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России



Согласен на обработку персональных данных.

Подпись кандидата медицинских наук Мирзаева Карина Бадавиевича
удостоверяю:

Чеботарева Татьяна Александровна

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

