



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 государствен-
ного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования

«Алтайский государственный
медицинский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор
Переметцева Татьяна Игоревна

«_____» 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учрежде-
ния высшего образования «Алтайский государственный медицинский университе-
т» Министерства здравоохранения Российской Федерации – о
научно-практической значимости диссертационной работы Хоменюка
Сергея Владимировича на тему «Морфология регенераторных процес-
сов при имплантации коллагенового материала с адсорбированными
мультипотентными стромальными клетками», представленной на соис-
кание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
3.3.2 – патологическая анатомия (медицинские науки)

Актуальность темы. Особое место среди биополимеров, используе-
мых для создания имплантатов, занимают биодеградируемые материалы, ко-
торые разрушаются быстро и без остатков. Для практической медицины
большой интерес представляют изделия из коллагена, в большой мере из-за
их механической прочности и в то же время – легкости сгибания, упругости,
значительной биосовместимости, полной и быстрой абсорбции. Мультипо-
тентные стромальные клетки (МСК) широко применяют в регенеративной
медицине после установления их значимого положительного влияния на
процессы репарации. В клинических испытаниях МСК часто транспланти-
руют в сочетании с трехмерными каркасами (матрицами), которые могут в
значительной степени влиять на судьбы МСК, вызывая потерю функцио-
нальности с течением времени. Применение биоразлагаемых матриц на осно-

ве коллагена с мультипотентными клетками представляет собой новый подход к усилинию регенерации тканей, который может позволить избежать многих ограничений современных методов лечения.

В подавляющем большинстве публикаций, посвященных использованию коллагена в качестве матриц для МСК, отмечается хорошее взаимодействие между биополимером, клетками и организмом. Вместе с тем явно недостаточно данных о влиянии самих МСК на процессы взаимодействия коллагеновых материалов с живым организмом. Имеются противоречивые данные о деградации коллагена с развитием реакций на инородное тело. Отсутствие понимания динамики и выраженности таких процессов не позволяет оценивать сроки полного лизиса подобных материалов, разрабатывать эффективные методы профилактики и лечения возможных осложнений.

В связи с вышеизложенным, можно заключить, что одной из актуальных задач современной морфологии и клеточной терапии остается исследование особенностей деградации коллагеновых материалов с адсорбированными МСК. Изучение процессов адсорбции в зависимости от срока после имплантации и удаления от живых тканей имплантированной хирургическим способом коллагеновой мембранны является одной из важных проблем патологической анатомии.

Общая характеристика работы. Диссертация С.В.Хоменюка 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, практические рекомендации и список использованной литературы, который включает 148 источников (51 отечественный и 97 иностранных). Работа изложена на 123 страницах компьютерного текста, что достаточно не только для описания особенностей патоморфологических изменений подкожно-жировой клетчатки при деградации имплантированного коллагена, но и для оценки различий, обусловленных адсорбцией МСК. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 21 комбинированным рисунком отличного качества, написана понятным, хорошо читаемым языком, содержит концентрированные сведения об особенностях патоморфологических реакций в процессе лизиса коллагеновой мембранны, внедренных с и без адсорбированных МСК.

Представленные в обзоре литературе данные свидетельствуют, что коллаген и практически все матрицы с покрытием из коллагена влияют на регенерацию тканей, а также на МСК и их функции. Вместе с этим, недоста-

точно изучен вопрос о влиянии самих МСК на процессы взаимодействия коллагеновых материалов с живым организмом. Имеются противоречивые данные, касающиеся деградации коллагена с развитием реакций инородного тела. Однако без учета таких результатов невозможно оценивать сроки полного лизиса подобных материалов, разрабатывать эффективные методы профилактики и лечения развивающихся осложнений. Все вышесказанное определило цель и задачи проведенного исследования.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается большим объемом морфологических и экспериментальных наблюдений – патоморфологические исследования подкожно-жировой клетчатки вместе с имплантированной коллагеновой мембраной 96 самцов инbredных линейных крыс Wag в различные сроки после внедрения коллагена без и с адсорбированными МСК. Применены современные методы патоморфологической диагностики – световая и люминесцентная микроскопия с морфометрией. Методы исследования адекватны поставленной цели, достаточно информативны. Достоверность результатов подтверждена статистической обработкой полученного цифрового материала 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 в исследовании данные могут служить основой для разработки практических рекомендаций и внедрения их в практику.

Научная новизна исследования и полученных результатов. Впервые показано, что к особенностям регенераторных процессов при применении коллагеновой мембранны с адсорбированными аутологичными МСК костномозгового происхождения относятся усиление васкуляризации, в том числе и за счет формирования сосудов с участием введенных клеток, и клеточной инфильтрации. Совокупность этих факторов приводит к ускоренной деградации всего имплантированного коллагена, включая и его более плотные участки. Лимфангиогенез с участием введенных аутологичных МСК костномозгового происхождения обусловливает более эффективное удаление продуктов гидролиза и лизиса имплантированного коллагена, что также создает условия для его более быстрого и полного разрушения.

Впервые установлено, что в течение 2 – 3 нед у крыс все аутологичные МСК костномозгового происхождения, адсорбированные на коллагеновой

мембране, разрушаются и фагоцитируются макрофагами, также в этот промежуток времени исчезают структуры, образованные из этих клеток в результате дифференцировки МСК.

Впервые обнаружено, что гранулемы инородного тела в подкожной клетчатке крыс после имплантации коллагенового изделия с адсорбированными аутологичными МСК костномозгового происхождения образуются на 1 нед раньше, чем после внедрения чистого коллагена. На одну неделю раньше (к 4-й неделе) происходит полная деструкция всей коллагеновой матрицы вместе с более плотными участками.

Теоретическая и практическая значимость исследования заключается в направленности диссертационной работы на изучение патогистологических особенностей репарации тканей в условиях имплантации биодеградируемого коллагенового материала без и с использованием клеточных технологий. Получены новые знания об особенностях тканевых реакций на имплантацию коллагеновых материалов с адсорбированными на поверхности аутологичными МСК костномозгового происхождения. В связи с тем, что в ответ на присутствие в тканях плотных, медленно лизируемых компонентов коллагеновой мембранны возможно развитие грануломатозного воспаления, для внедрения в организм следует выбирать наиболее однородные коллагеновые материалы, без отличающихся по плотности участков.

В связи с обнаруженным усилением васкуляризации с участием введенных аутологичных МСК костномозгового происхождения, их последующей элиминацией из стенок сосудов и возрастанием содержания эритроцитов в тканях, являются целесообразными разработка и проведение мероприятий, направленных на стабилизацию и уменьшение проницаемости сосудистой стенки при процедурах имплантации в условиях использованной клеточной технологии. В работе показано, что для идентификации, обнаружения и изучения эластиновых структур сосудистых оболочек и, возможно, эндотелиальной выстилки, целесообразно применять флюоресцентный краситель Vybrant-CM-Dil, встроенный в мембранны адсорбированных аутологичных МСК костномозгового происхождения.

Полученные Хоменюком С.В. данные актуальны и используются в лечебной, преподавательской и научно-исследовательской работе.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Для внедрения в организм следует выбирать наиболее однородные коллагеновые материалы, без отличающихся по плотности участ-

ков, так как медленно деградирующие фрагменты могут быть причиной развития гранулематозного воспаления и неудачи самой процедуры имплантации.

Обнаруженное усиление васкуляризации с участием введенных аутологичных МСК костномозгового происхождения в формировании сосудистых оболочек, а далее элиминация этих клеток из стенок сосудов являются основной причиной возрастания содержания эритроцитов в тканях в первые сроки после внедрения коллагеновой мембраны с адсорбированными МСК. В связи с этим целесообразны разработка и проведение мероприятий, направленных на стабилизацию и уменьшение проницаемости сосудистой стенки при процедурах имплантации в условиях использования клеточных технологий.

Целесообразно издать методические рекомендации по данной проблеме для патоморфологов, цитологов, гистологов, кардиологов, хирургов и ортопедов. Результаты диссертационной работы следует использовать в учебном процессе для преподавания студентам медицинских ВУЗов и слушателям ФУВ.

Результаты исследования представлены в 7 научных публикациях, 2 из которых в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертаций. Результаты апробированы на российских и международных конгрессах, форумах и научно-практических конференциях. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе С.В. Хоменюка нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Хоменюка Сергея Владимировича на тему «Морфология регенераторных процессов при имплантации коллагенового материала с адсорбированными мультипотентными стромальными клетками» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного врача России А.И.Шевелы, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача, имеющая существенное значение для медицины (патологической анатомии) – установлены особенности регенераторных процессов после имплантации коллагеновых мембран с адсорбированными аутологичными МСК костномозгового происхождения.

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

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 № 27 от « 12 » мая 2023 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>



12.05.23

Секретаря
департамента
аверяю
действия начальника
и кадров
Э.Г. Пожидаева