

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -
проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»
д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН
А.А. Костин

« 05 » декабря 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о значимости диссертационной работы Черкашовой Эльвиры Андреевны на тему «Влияние внутривенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на церебральные изменения при острой фокальной ишемии головного мозга у крыс по данным МРТ и гистологического исследования», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.3.3. Патологическая физиология.

Актуальность диссертационной темы

Проблема ишемического инсульта имеет большое социальное значение, поскольку является ведущей по частоте встречаемости причиной смерти и долгосрочной инвалидизации среди взрослого населения во всем мире. Благодаря работам последних десятилетий раскрыт каскад клеточных молекулярных механизмов церебральной ишемии, успешно развиваются современные методы терапии, включая эндоваскулярные вмешательства. Однако, существенным препятствием на пути создания универсальной и успешной терапевтической стратегии является ограниченное время жизнеспособности ткани головного мозга в условиях ишемии. Поиск новых стратегий воздействия на вещество головного мозга в условиях ишемии остается актуальным направлением неврологической науки.

Исследования последних лет показали, что одним из эффективных направлений лечения заболеваний нервной системы, в том числе ишемического инсульта, является регенеративная терапия с использованием стволовых клеток. Большое количество работ были посвящены созданию экспериментальных моделей инсульта у животных и поиску клеточной линии, которая могла бы быть эффективно и безопасно использована в терапии неврологических заболеваний. Во многих исследовательских работах было продемонстрировано, что одними из наиболее эффективных и безопасных при трансплантации являются мезенхимальные стволовые клетки (МСК). Ввиду ограниченной способности к дифференцировке данный тип клеток не обладает потенциалом к тератогенезу. При этом положительное действие на течение ишемического инсульта было неоднократно продемонстрировано в работах, посвященных изучению терапевтической эффективности клеточной терапии данным типом клеток как на доклинической фазе, так и в клинических исследованиях. Несмотря на имеющиеся данные об эффективности МСК, на данный момент не до конца установлены механизмы действия МСК и оптимальная дозировка трансплантируемых клеток при терапии ишемического инсульта. В связи с этим актуальной задачей является изучение и сравнение эффектов от внутривенной трансплантации МСК в различных дозировках на течение экспериментального инфаркта мозга. Выявлению оптимальной дозировки МСК при внутривенной трансплантации на животных моделях инфаркта мозга было посвящено ограниченное количество исследований, и при этом в литературных источниках нет однозначного ответа на данный вопрос. Также представляет научный интерес оценка эффективности клеточной терапии МСК в сравнении со сходными дозировками стволовых/прогениторных клеток другого типа: в том числе клеток, полученных относительно новым способом из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток с последующей направленной дифференцировкой в нейрональные прогениторные клетки. Также является актуальным изучение особенностей

распределения в веществе головного мозга трансплантированных внутривенно МСК и выявление особенностей внимания трансплантированных клеток на вещество головного мозга в условиях ишемии. Изучение выше озвученных вопросов на уровне доклинических исследований является необходимым условием для перехода в клиническую практику и развития регенеративной терапии с использованием стволовых клеток при лечении пациентов, перенесших ишемический инсульт в будущем.

Таким образом, поставленная цель исследования Черкашовой Э.А. – изучение влияния внутривенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на церебральные изменения при острой фокальной ишемии головного мозга у крыс по данным МРТ и гистологического исследования является актуальной и имеет научно-практическую значимость.

Связь работы с научными программами и планами

Диссертационная работа Черкашовой Э.А. выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Новизна исследования и полученных результатов

Проведено комплексное изучение и сопоставление терапевтической эффективности клеточной терапии разными типами и в различных дозировках стволовых клеток при внутривенной трансплантации крысам с моделью экспериментального инфаркта головного мозга. Была исследована и сопоставлена терапевтическая эффективность после внутривенной трансплантации крысам с моделью острой фокальной ишемии головного мозга различных дозировок мезенхимальных стволовых клеток (МСК), а также индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, прошедших предварительную обработку с использованием новой технологии

дифференцировки до состояния стволовости, а затем направленной дифференцировки до нейрональных прогениторных клеток (ИПСК-НПК), повышающей тропность трансплантата к нервной ткани. На основании полученных результатов исследования были выявлены оптимальные дозировки клеток МСК и ИПСК-НПК и была сопоставлена эффективность их применения после внутривенной трансплантации крысам с экспериментальным инфарктом головного мозга. Проведено исследование влияния трансплантации стволовых клеток на процессы нейропластичности и активности глиальной реакции вещества головного мозга в остром периоде ишемического инсульта у животных. Были получены новые данные о распределении стволовых клеток в головном мозге у крыс с церебральным инфарктом при внутривенной трансплантации.

В результате проведенного исследования автором получены оригинальные, новые данные об эффективности клеточной терапии МСК, а также выявлен дозозависимый эффект внутривенной трансплантации МСК на модели экспериментального инфаркта головного мозга у крыс. Также в ходе анализа выявлено, что внутривенная трансплантация МСК в большей дозе приводит к равному по выраженности регрессу неврологического дефицита у лабораторных животных в сравнении с трансплантацией такой же дозы ИПСК-НПК, но при этом не влияет на показатель выживаемости крыс с моделью инфаркта головного мозга. Выявлен диффузный характер распределения МСК во время и после внутривенного введения. При этом показано, что клетки задерживаются в структурах мозга не дольше 24 часов. Также по данным иммуногистохимического исследования было показано, что на 7-е сутки после внутривенной трансплантации МСК происходит уменьшение активности глиальной реакции в области коры полушария инфаркта головного мозга лабораторных животных с моделью экспериментального инфаркта головного мозга.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты способствуют лучшему пониманию механизмов действия, распределения и миграции МСК при трансплантации в условиях ишемического инсульта в эксперименте. Полученные данные об оптимально эффективной дозировке трансплантированных мезенхимальных стволовых клеток создадут основу для разработки клеточного препарата при переходе к клиническим испытаниям.

Значимость полученных соискателем результатов для развития медицинской науки

Полученные автором результаты исследования имеют большое значение в развитии фундаментальной неврологии и трансляционной медицины, а также внесут весомый вклад при подготовке к клинической фазе исследования эффективности клеточной терапии ишемического инсульта.

Достоверность полученных результатов

Высокая степень достоверности полученных результатов и выводов была достигнута благодаря достаточному количеству экспериментальных данных, использованию сертифицированного научного оборудования, а также адекватной статистической обработке данных.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации на практике

Результаты и выводы проведенного исследования могут быть рекомендованы для работы в научно-исследовательских лабораториях, образовательных медицинских учреждениях, а также при подготовке к клиническим исследованиям.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа Черкашовой Э.А. построена по классическому принципу, изложена на 155 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 46 рисунками и 2 таблицами. Библиографический указатель включает 234 источника, из них

20 отечественных и 214 зарубежных авторов. Четко определена цель научного исследования и успешно решены поставленные диссертантом задачи. По теме диссертации опубликовано 13 работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки РФ, 3 статьи – в журналах, индексируемых в МЦБ Scopus.

Достоверность полученных результатов доказывается представленным материалом, основанном на достаточном объеме исследования – 115 лабораторных крыс. Диссертация написана хорошим научным языком с использованием принятой терминологии, оформление диссертации замечаний не вызывает. В работе содержится несколько стилистических погрешностей. В автореферате полностью отражены основные положения диссертационной работы. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению работы нет.

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация является законченным научным исследованием, автор полностью выполнил поставленные задачи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Черкашовой Эльвиры Андреевны на тему «Влияние внутривенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на церебральные изменения при острой фокальной ишемии головного мозга у крыс по данным МРТ и гистологического исследования», выполненная под руководством д.м.н., доцента Губского Леонида Васильевича и д.б.н., профессора, член-корреспондента РАН Ярыгина Константина Никитича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по исследованию особенностей влияния внутривенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на церебральные изменения у крыс с моделью острой фокальной ишемии головного мозга по данным МРТ и гистологического исследования.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, достоверности и обоснованности положений и выводов, научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует

требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Черкашова Эльвира Андреевна достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.3.3. Патологическая физиология.

Настоящий отзыв подготовлен, обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. проф. Ю.С. Мартынова и кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 6 от « 28 » ноября 2022 года.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии
им. проф. Ю.С. Мартынова
Медицинского института ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов»
доктор медицинских наук
(14.01.18 Нейрохирургия), профессор

Чмутин Геннадий Егорович

Заведующий кафедрой общей патологии
и патологической физиологии имени В.А. Фролова
Медицинского института ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов»
доктор медицинских наук
(14.03.03 Патологическая физиология),
профессор

Директор Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», доктор медицинских наук

Благодоров Михаил Львович



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru