

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -
проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»

д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН

А.А. Костин



2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о значимости диссертационной работы Наместниковой Дарьи Дмитриевны на тему «Влияние внутриартериального и интрацеребрального введения мезенхимальных стволовых клеток на течение и исход острой фокальной ишемии головного мозга у крыс», 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

Ишемический инсульт занимает одно из лидирующих место в структуре общемировой смертности, а также среди причин инвалидизации среди взрослого населения. Единственными доказанными методами лечения данной цереброваскулярной патологии является реперфузионная терапия, которая может быть применена только в острейшем периоде инсульта в рамках «узкого» терапевтического окна, а также имеет ряд противопоказаний. В связи с тем, что нервная ткань имеет ограниченную способность к регенерации, у большинства пациентов, перенесших ишемический инсульт, сохраняется пожизненный неврологический дефицит из-за гибели нейронов и глиальных клеток в очаге инфаркта головного мозга.

В связи с вышесказанным представляет актуальность поисков новых методов и подход для терапии ишемического инсульта. По данным последних исследований одним из таких подходов может стать клеточная терапия с использованием мезенхимальных стволовых клеток.

Мезенхимальных стволовые клетки обладают рядом важных преимуществ, среди которых стоит отметить их безопасность, низкую иммуногенность и возможность получения из многих источников без биоэтических проблем. Доклинические исследования продемонстрировали эффективность трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на животных моделях острой ишемии головного мозга. Кроме того, многообещающими являются и результаты первых клинических испытаний, доказавшие безопасность данного терапевтического подхода у пациентов с ишемическим инсультом. На сегодняшний день механизмы, благодаря которым мезенхимальные стволовые клетки опосредуют свое положительное терапевтическое действие, остаются не до конца ясными. Для дальнейшего развития данной технологии и её возможного внедрения в клиническую практику актуальным является изучение оптимального способ трансплантации мезенхимальных стволовых клеток. Важно отметить, что среди всех разработанных способов введения стволовых клеток внутриартериальный путь трансплантации, обеспечивающий наиболее быструю доставку клеток в пораженный участок мозга при острой ишемии, изучен недостаточно в связи с его относительной сложностью. Такие же ограничения имеет и введение клеток интрацеребрально, непосредственно в вещество головного мозга, минуя гемато-энцефалический барьер. Кроме того, изучения характера и механизмов распределения и миграции стволовых клеток в головном мозге после их трансплантации является одним из ключевых моментов для понимания механизмов их положительного терапевтического действия.

Таким образом, поставленная цель диссертационной работы Наместниковой Д.Д. по изучению влияния внутриартериального и

интрацеребрального введения мезенхимальных стволовых клеток на течение и исход острой фокальной ишемии головного мозга у крыс является весьма актуальной. Кроме того, крайне актуальными задачами для патологической физиологии и экспериментальной неврологии также являются и изучение механизмов, обеспечивающих распределение мезенхимальных стволовых клеток в головном мозге после трансплантации, а также усовершенствование методик моделирования экспериментального инфаркта головного мозга методов эндоваскулярной окклюзии средней мозговой артерии, которые также решаются в рамках диссертационного исследования. Исходя из вышенаписанного, диссертационное исследование Наместниковой Д.Д. является актуальным для современной неврологии и патологической физиологии.

Связь работы с научными программами и планами

Диссертационная работа Наместниковой Д.Д. 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

В диссертационной работе Наместниковой Д.Д. была комплексно оценена и сопоставлена терапевтическая эффективность клеточной терапии с использованием мезенхимальных стволовых клеток после их внутриартериального и интрацеребрального введения крысам с моделью острой фокальной ишемии головного мозга и получены новые данные об их влиянии на течение экспериментального ишемического инсульта. В результате проведенного исследования получены оригинальные, новые данные о характере и механизмах распределения и миграции

трансплантированных стволовых клеток как в условиях острой фокальной ишемии, так и в интактном головном мозге лабораторных животных. В ходе диссертационном исследовании был впервые разработан метод интраоперационного магнитно-резонансного контроля за проведением операции по моделированию острой фокальной ишемии головного мозга у лабораторных грызунов методом эндоваскулярной окклюзии средней мозговой артерии, использование которого позволило усовершенствовать методику и значимо повысить эффективность моделирования экспериментального инфаркта головного мозга у лабораторных животных.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в результате проведенной диссертационного исследования Наместниковой Д.Д. результаты внесут вклад в понимание фундаментальных механизмов действия, распределения и миграции мезенхимальных стволовых клеток в условиях острой фокальной ишемии головного мозга и могут быть использованы при разработке биомедицинских клеточных технологий лечения ишемического инсульта и подготовке к клиническим испытаниям.

Усовершенствование методики моделирования острой фокальной ишемии головного мозга у крыс путем эндоваскулярной окклюзии средней мозговой артерии с использованием интраоперационного магнитно-резонансного контроля за проведением хирургических манипуляций позволит повысить эффективность моделирования инфаркта мозга в доклинических исследованиях

Значимость полученных соискателем результатов для развития медицинской науки

Полученные автором результаты диссертационного исследования имеют внесут вклад в развитие экспериментальной неврологии, патологической физиологии и трансляционной медицины, а также могут быть использованы при разработке биомедицинских клеточных продуктов и

при подготовке к проведению клинических исследований по клеточной терапии ишемического инсульта.

Достоверность полученных результатов

Высокая степень достоверности полученных результатов и выводов диссертационного исследования основывается на достаточных по объему экспериментальных данных, использовании современных методов исследования и научного оборудования, а также адекватной статистической обработке данных.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации на практике

Результаты и практические рекомендации диссертационного исследования могут быть рекомендованы для использования в работе образовательных медико-биологических учреждений, научно-исследовательских лабораторий, а также в ходе разработки биомедицинских клеточных продуктов и при подготовке к клиническим

Оценка содержания работы

Диссертационная работа Наместниковой Д.Д. построена по классическому принципу, изложена на 196 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 43 рисунками и содержит 3 таблицы. Список литературы включает 332 источника.

В диссертационной работе четко определена цель научного исследования, успешно решены поставленные диссертантом задачи, что отражено в выводах работы. Основные положения диссертационной работы опубликованы в 31 печатной работе, из которых 4 – в статьях в

рецензируемых изданиях из перечня ВАК при Минобрнауки РФ, а 9 статей - в иностранных журналах, индексируемых в библиографической базе данных Scopus, а также 18 тезисов международных конференций.

Достоверность полученных результатов доказывается представленным материалом, основанном на достаточном объеме исследования – 238 лабораторных животных (самцов крыс линии Вистар). 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 Наместниковой Дарьи Дмитриевны на тему «Влияние внутриартериального и интрацеребрального введения мезенхимальных стволовых клеток на течение и исход острой фокальной ишемии головного мозга у крыс», 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 научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по изучению влияния внутриартериального и интрацеребрального введения мезенхимальных стволовых клеток на течение и исход острой фокальной ишемии головного мозга у крыс.

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»,

утверждённого 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, Наместникова Дарья Дмитриевна, 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

Благодеров Михаил Львович

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

А.Ю. Абрамов

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