

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ

им. В.И. Разумовского

Минздрава России

д.м.н., доцент

А.С. Федонников

«*д.ф.*» *А.С. Федонников* 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Богова Алексея Андреевича на тему «Экспериментально-клиническое обоснование применения клеток стромально-васкулярной фракции аутожировой ткани для стимуляции нейрорегенерации в хирургии повреждений плечевого сплетения», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.8. Травматология и ортопедия и 3.1.10. Нейрохирургия

Актуальность темы выполненной работы

Повреждение плечевого сплетения занимает особую нишу в травматологии, поскольку является пограничным объектом внимания травматологов и нейрохирургов. Основной проблемой при восстановлении плечевого сплетения является давность и степень травматизации самих нервов, а в случаях необходимости применения аутонервной пластики и размер дефекта.

При совокупности всех этих факторов происходит резкое ухудшение регенерации, в особенности деваскуляризованного трансплантата при больших дефектах во время невротизации. В связи с этим перспективным направлением является использование стимуляторов регенерации, способных улучшить реваскуляризацию травмированной области и увеличить экспрессию ряда нейротрофических факторов.

Подобными свойствами обладают клетки стромально-васкулярной фракции

(СВФ-ЖТ). Наиболее доступным методом получения подобных клеток является забор жировой ткани путем липосакции. Существует ряд экспериментальных работ, где показан нейропротекторный и стимулирующий эффект клеток СВФ, полученных из жировой ткани (СВФ-ЖТ). По их данным при анализе гистологических препаратов выявляется неоангиогенез, образование продольно ориентированных пучков коллагеновых волокон и пучков лимфоцитов.

В настоящий период, многие лаборатории, изучающие жировую ткань в качестве источника стволовых клеток, обратили внимание на стромально-васкулярную фракцию, используемую в качестве физиологического регенераторного субстрата. В связи со способностью к самообновлению и дифференцировке по различным направлениям, данная фракция могла оказывать влияние на регенерацию костной, хрящевой и других тканей. Основным ее компонентом являются мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (МСК) периваскулярной локализации. Эти клетки способны к дифференцировке в различные ткани с помощью индукторов, представляют собой гетерогенную популяцию клеток, стимулирующую процессы регенерации и ревазуляризации. Одним из значимых ключей к успеху для улучшения регенерации поврежденного нерва является ускоренная ревазуляризация поврежденного нерва. МСК позволяет активизировать выработку факторов роста фибробластов, эндотелиального фактора роста, плацентарного фактора роста и других ангиогенных белков.

Недостаточная удовлетворенность результатами оперативных вмешательств на стволах плечевого сплетения, побуждает нас к использованию стимуляторов регенерации, в качестве которых выступают клетки СВФ-ЖТ.

Целью исследования явилась оценка эффективности посттравматической регенерации седалищного нерва крысы и реконструированных после тракционного повреждения стволов плечевого сплетения человека, при интраневральной трансплантации клеток стромально-васкулярной фракции выделенной жировой ткани человека, а также оценка эффективности посттравматической регенерации плечевого сплетения, в условиях дозированной distraction.

Исходя из вышеизложенного, систематизация и поиск новых способов сочетания методик представляет собой актуальную проблему, которая привлекла соискателя к выполнению научной работы и указывает на актуальность исследования, проведенного А.А. Боговым.

**Научная новизна исследования, полученных результатов,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором диссертации впервые в экспериментальных условиях показан терапевтический эффект ксенотрансплантации клеток СВФ-ЖТ сравнимый по эффективности с генной терапией плазмидой pBud-VEGF-FGF2 при введении в область аутонервной вставки седалищного нерва крысы. Показано, что клетки СВФ-ЖТ введенные интраневрально в область травмы седалищного нерва крысы поддерживают выживание чувствительных нейронов спинального ганглия L5 и стимулируют регенерацию аксонов.

В клинических условиях проведена интраоперационная аутоотрансплантация клеток СВФ-ЖТ для стимуляции регенерации при хирургическом лечении тракционных повреждений плечевого сплетения. Впервые было показано сокращение сроков посттравматического восстановления двигательной и чувствительной функции травмированной конечности пациентов при аутоотрансплантации в область травмы плечевого сплетения клеток СВФ-ЖТ при реконструкции повреждений методами невролиза, невротизации и нейрорафии.

Разработано «Устройство для лечения поврежденных стволов плечевого сплетения» (патент РФ № 2772539), позволяющее осуществлять нейрорафию стволов плечевого сплетения при диастазе, без натяжения с возможностью не инвазивной дистракции нерва в послеоперационном периоде, а также сокращать сроки посттравматического восстановления стволов плечевого сплетения в условиях дозированной дистракции.

**Значимость полученных автором результатов
для науки и практики**

Результаты, полученные автором в данном диссертационном исследовании, обосновывают целесообразность поиска новых клеточных типов, предназначенных для трансплантации с целью стимулирования регенерации периферических нервов.

Показана эффективность и безопасность применения клеток СВФ-ЖТ при реконструкции тракционных повреждений плечевого сплетения методами невролиза, нейрорафии и невротизации.

Проведенное исследование позволяет рассматривать СВФ-ЖТ в качестве стимулятора регенерации при травматическом повреждении плечевого сплетения.

Описан метод замещения дефекта нерва, с помощью разработанного устройства, позволяющего осуществить нейрорафию при наличии диастаза между концами нерва с последующей дозированной дистракцией нерва.

Вышеизложенное подтверждает научную значимость диссертации для теоретической и практической медицины. Исследование представляет собой законченную научно-квалификационную работу.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы травматологических отделений ГАУЗ РКБ МЗ РТ, ГКБ №7 г. Казани, а также применяются в Казанском ГМУ при обучении ординаторов, аспирантов и травматологов-ортопедов, проходящих усовершенствование по программам дополнительного образования.

По теме диссертационного исследования опубликовано 15 научных работ, из них 3 статьи в журналах из Перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ; получено 2 патента РФ. Публикации отражают основные результаты, полученные в диссертационном исследовании.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации обоснованы, базируются на экспериментальном исследовании с использованием лабораторных животных терапевтических свойств аутологичных клеток стромально-васкулярной фракции, выделенной из жировой ткани (СВФЖТ); клинической апробации в качестве стимулятора регенерации поврежденных стволов плечевого сплетения клеток СВФ-ЖТ пациентов, а также на разработке и клинической апробации аппарата для дозированной дистракции стволов плечевого сплетения, реконструированных после травматического повреждения.

Экспериментальная часть диссертационного исследования была реализована на 45 белых лабораторных однополых крысах стандартизированного веса. В рамках клинического раздела исследованы данные по оперативному лечению 67 пациентов с закрытыми тракционными повреждениями плечевого сплетения.

Достоверность полученных результатов подтверждена достаточным количеством наблюдений, использованием информативных методик исследования, корректностью статистической обработки данных. Научные положения, выносимые на

защиту, убедительно обоснованы в тексте диссертации, логичны и подтверждаются проведенным исследованием. Выводы сформулированы корректно, соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Структура и общая характеристика работы

Представленная диссертационная работа изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы по материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа включает 11 таблиц и 30 рисунков. Список литературы содержит 177 источников, из них 66 - отечественных и 111 - иностранных.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, освещены его научная новизна и практическая значимость, изложены положения, выносимые на защиту, представлены сведения об апробации и реализации работы, объеме и структуре диссертации.

В первой главе диссертационного исследования представлен обзор научных публикаций, посвященные современным представлениям о проблеме хирургического лечения плечевого сплетения, описаны причины и механизмы травматического повреждения, виды травм, способы диагностики и методы хирургического лечения.

Во второй главе отражены материалы и методы работы, включающие экспериментальную и клиническую части.

В ходе эксперимента оценивали нейропротекторные свойства клеток в отношении чувствительных нейронов спинального ганглия L5 и стимулирующее влияние на рост аксонов в динамике посттравматического процесса, путем оценки изменения максимальной амплитуды М-ответа икроножной мышцы крыс на протяжении 56 дней после аутонервной вставки.

В клинической части исследования проводили анализ функциональных исходов хирургического лечения 67-ми пациентов с повреждениями плечевого сплетения, а также разработку и апробацию неинвазивного устройства для distraction стволы плечевого сплетения, позволяющего осуществить нейрорафию при наличии диастаза между концами нерва. С целью оценки качества посттравматического восстановления пациентов основной и контрольной групп исследования проводили клинико-инструментальные методы исследования, которые включали оценку восстановления

двигательной и чувствительной функции, а также проводили электронографическое исследование с целью оценки количества двигательных единиц.

Третья глава диссертации посвящена результатам экспериментального исследования, которые позволили сделать вывод о целесообразности клинической апробации предлагаемой методики с целью улучшения результатов лечения травматических повреждений плечевого сплетения.

В четвертой главе представлены клинические результаты и обсуждение результатов хирургического лечения повреждений плечевого сплетения с применением клеток стромальной васкулярной фракции. Показано, что у пациентов с клеточной стимуляцией наблюдаются более ранние сроки появления первых признаков реинервации с последующим ускорением процессов регенерации, что способствует улучшению результатов лечения и свидетельствует об эффективности использования клеточной терапии в хирургии повреждения плечевого сплетения. Также в этой главе рассмотрены результаты апробации разработанного аппарата для дозированной дистракции нервов, позволяющего осуществить нейрорафию поврежденных структур плечевого сплетения при наличии диастаза.

В пятой главе диссертации проведено обобщение и сопоставление экспериментальной и клинической частей работы. Прежде всего представлено обоснование клинической апробации СВФ-ЖТ на основании полученных экспериментальных данных. Кроме того, подтверждена эффективность применения клеточной терапии при хирургическом лечении травматических повреждений плечевого сплетения.

Выводы соответствуют данным, изложенным в предыдущих разделах диссертации, достаточно обоснованы, аргументированы, имеют научное обоснование и отвечают на поставленные задачи исследования.

Практические рекомендации корректны, научно обоснованы, аргументированы и могут быть использованы как в практической лечебной, так и в научно-исследовательской работе.

В целом, диссертационное исследование хорошо изложено, с научной точки зрения достаточно корректно, основные положения, выводы и практические рекомендации сформулированы четко и отражают суть проведенного исследования.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, и соответствует предъявляемым требованиям.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Богова Алексея Андреевича на тему «Экспериментально-клиническое обоснование применения клеток стромально-васкулярной фракции аутожировой ткани для стимуляции нейрорегенерации в хирургии повреждений плечевого сплетения» могут быть рекомендованы для внедрения в практику специализированных травматологических отделений.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

При прочтении диссертации возникли следующие вопросы:

1. Выполнялось ли введение СВФ-ЖТ в область окружающих тканей восстановленного нерва?
2. Находите ли вы целесообразным введение СВФ-ЖТ в область денервированных мышц при травме плечевого сплетения?

Заключение

Диссертация Богова Алексея Андреевича «Экспериментально-клиническое обоснование применения клеток стромально-васкулярной фракции аутожировой ткани для стимуляции нейрорегенерации в хирургии повреждений плечевого сплетения» является научно-квалификационной работой, выполненной на достаточном материале с применением современных методов исследования и статистической обработки полученных результатов, содержит решение задач, имеет существенное значение для практического здравоохранения.

По актуальности, научной новизне и научно-практической значимости работа соответствует специальностям: 3.1.8. Травматология и ортопедия; 3.1.10. Нейрохирургия и критериям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, установленного постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор Богов Алексей Андреевич заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.8. Травматология и ортопедия и 3.1.10. Нейрохирургия.

