

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
трансплантологии и искусственных органов
имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России
д.м.н., профессор Шевченко О.П.

«31» *сентября* 2022 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Кузнецова Константина Анатольевича на тему «Разработка технологии изготовления проницаемого мембранного покрытия баллонорасширяемых сосудистых стентов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия, 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день отмечается значительный рост развития атеросклеротического поражения артерий разных локализаций, в том числе и периферических сосудистых бассейнов. Результаты применения

малоинвазивных технологий — ангиопластики и стентирования пораженных артерий, особенно ниже паховой связки, далеки от идеальных.

Основной проблемой долгосрочной эффективности внутрисосудистых операций при атеросклерозе остаются рестеноз и реокклюзия восстановленного сосудистого просвета. Его развитию способствует вторичная воспалительная реакция в зоне имплантированного устройства, а также локальная активация агрегации тромбоцитов и тромбообразование.

Для уменьшения этих явлений были разработаны стенты с цитостатиками, которые замедляют локальную пролиферацию клеток и развитие воспалительных реакций.

В некоторых устройствах препарат фиксируется на металлическом каркасе с применением биodeградируемой или биостабильной матрицы. Увеличение периода выделения цитостатика, по мнению автора, способствует снижению скорости развития рестенозов в отдаленные сроки наблюдения. Однако используемые матрицы, активируют локальное тромбообразование, приводят к вторичной дистальной эмболизации сосудистого русла фрагментами разрушенного полимера или цитостатиками. Расположенные между балками стента остатки «раздавленных» атеросклеротических масс способствуют вторичной активации пролиферации сосудистой стенки.

Увеличение эффективности функционирования стентов и удлинение времени их функционирования без рестенозов до сих пор востребовано в современной сердечно-сосудистой хирургии, поэтому исследование и улучшение свойств покрытий стентов.

Из всего вышесказанного ясно, что задача, данного диссертационного исследования, крайне актуальная и важная.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость

исследования и полученных результатов

Значимость данной работы для медицинской науки несомненна. Впервые предложен и изготовлен методом электроспиннинга материал, пригодный для покрытий голометаллических стентов и обеспечивающий двухфазную кинетику высвобождения паклитаксела с длительной второй фазой. При помощи радиоактивно-меченного паклитаксела выполнено исследование высвобождения препарата в физиологический раствор и сыворотку крови, оптимизирован состав покрытия.

Выполнено исследование механических, физико-химических свойств материала и его взаимодействия с кровью. В экспериментах *in vitro* показано, что такой материал удовлетворяет требованиям, предъявляемым к покрытию металлических стентов.

Разработаны: протокол нанесения покрытия с пролонгированным выходом паклитаксела в прилегающую сосудистую стенку, процедура имплантации стентов и протоколы их исследования *in vivo* на лабораторных животных.

В эксперименте на лабораторных животных выполнено сравнительное исследование голометаллических стентов и стентов с лекарственно-наполненным покрытием. Обнаружено, что стенты с покрытием обладают высокой гемо- и биосовместимостью, не склонны к индукции обширной неоинтимы, могут быть рекомендованы для дальнейших клинических исследований.

Таким образом, разработанная автором технология изготовления и модификации покрытия стентов методом электроспиннинга на основе поликапролактона, человеческого сывороточного альбумина, паклитаксела и диметилсульфоксида позволила улучшить медико-технические свойства стентов.

Достоверность и обоснованность полученных результатов

Обоснованность и достоверность выводов диссертации базируется на грамотном и тщательно разработанным дизайне исследования, состоящего из двух основных блоков – «in vitro» и «in vivo». В первом блоке работы автор описывает протоколы изготовления растворов для электроспиннинга из поликапролактона. Полученные 3Д матриксы и покрытия стентов из этого материала подвергаются различным экспериментам по доказательству адекватности и улучшения физических и биологических свойств полимера, после его модификации. Во втором блоке автор подробно описывает проведение эксперимента на лабораторных животных. Следует отметить наличие достаточного количества наблюдений в каждой группе животных, подробное и качественное описание результатов исследования с использованием высокоинформативных и современных методик. Комплексный подход к анализу и применение современных методов статистической обработки полученных результатов свидетельствуют о высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Все выводы и практические рекомендации, сформулированные в данной работе базируются на фактическом материале, их достоверность не вызывает сомнений; результаты работы достаточно полно опубликованы в рецензируемых изданиях, в том числе и зарубежных.

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 1 патент на изобретение. Материалы диссертации представлены на российских и международных научных форумах.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования показали, что полученные стенты с лекарственно-наполненным покрытием из поликапролактона с человеческим

сывороточным альбумином, паклитакселом и демитилсульфоксидом обладают хорошей прочностью, биостабильностью, двухфазной кинетикой высвобождения цитостатика с поддержанием его цитотоксической концентрацией в стенке сосуда, снижающим гиперплазию неоинтимы в период до 6 месяцев по сравнению с голометаллическими стентами.

В связи с этим они могут быть рекомендованы для перехода к преклиническим испытаниям разработанных конструкций с целью оценки возможности клинического использования для стентирования сосудов у пациентов.

Вопросы и замечания к работе.

1. Почему микропористое волокнистое покрытие, представляющее собой нетканый материал, импрегнированный лекарственным веществом (по тексту диссертации/автореферата - 3D матрикс), полученный методом электроспиннинга, в названии диссертации назван как «проницаемое мембранное покрытие», что представляет собой двухмерную структуру.

2. В выводе 3 написано, что «... в экспериментах *in vitro* показано, что матриксы состава из ПКЛ + 10 % ЧСА + 3 % ДМСО **цитотоксичны** в отношении ГМК...», тогда как по результатам, представленным в тексте диссертации, разработанные матриксы, т.е. покрытия без паклитаксела (ПТХ) не проявляют цитотоксического действия.

3. При исследовании *in vitro* гемосовместимости образцов по показателям гемолитической активности и адгезии тромбоцитов (в терминологии автора диссертации - связывание тромбоцитов), авторы делают вывод о гемосовместимости. Заметим, что количество адгезированных тромбоцитов, в отличие от их активации, не является критерием отбора по данному тесту. Доказательной базой как гемосовместимых, так и функциональных свойств стентов, модифицированных содержащим лекарство покрытием, являются результаты

проведенных диссертантом испытания *in vivo*. Вопрос: при макроскопическом и гистологическом исследованиях эксплантированных сосудов наблюдались признаки пристеночных тромбозов хотя бы в одном из образцов исходных и покрытый стентов?

Сделанные замечания не ставят под сомнения достоверность полученных диссертантом результатов. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и дает достаточно точное представление о работе

Заключение

Диссертация Кузнецова Константина Анатольевича на тему «Разработка технологии изготовления проницаемого мембранного покрытия баллонорасширяемых сосудистых стентов» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – разработки, изготовлению и оценки нового стента с лекарственно-наполненным покрытием из биodeградируемого полимера. По актуальности избранной темы, степени обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, их достоверности и новизне, диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г. (в редакции постановления Правительства РФ от 01.10.2018 года), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия, 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Отзыв на диссертационную работу Кузнецова К.А. «Разработка технологии изготовления проницаемого мембранного покрытия баллонорасширяемых сосудистых стентов» обсужден и одобрен на научной конференции центра персонифицированных трансляционных технологий лечения критических состояний и отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (протокол № 1 от «28» января 2022 года).

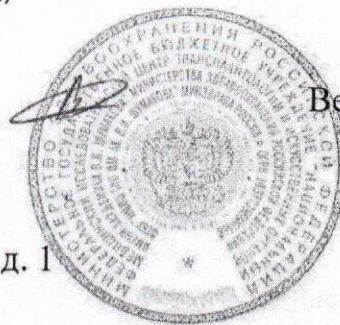
Заведующий отделом
биомедицинских технологий и тканевой инженерии
ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова»
Минздрава России
д.б.н., профессор



Севастьянов В.И.

Подпись д.б.н., профессора Севастьянов В.И. «заверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова»
Минздрава России
к.м.н.



Великий Д.А.

Адрес: 123182, г Москва, Щукинская улица д. 1

Телефон: 8(495)544-18-00

E-mail: priemtranspl@rambler.ru