

## ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, заведующей лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Ларисы Валерьевны Антоновой на диссертацию Александра Александровича Гостева на тему «Исследование биосовместимости и биостабильности синтетических сосудистых протезов, изготовленных методом электроспиннинга из полиуретана»

### Актуальность темы диссертации

На сегодняшний день отмечается непрерывный рост частоты развития атеросклероза среди населения, в том числе, с поражением коронарных артерий и периферических кровеносных сосудов. В связи с этим возрастает количество хирургических вмешательств по восстановлению эффективного кровотока в поврежденных кровеносных сосудах посредством их протезирования или наложения шунтов. Наилучшим вариантом для проведения шунтирующих операций является использование аутологичных кровеносных сосудов, которые, однако, имеют ограниченную доступность по причине ранее перенесенных операций с использованием данных сосудов, прогрессирующего атеросклероза и других заболеваний. В свою очередь, синтетические протезы с диаметром менее 6 мм, применяемые в клинической практике в настоящее время, подвержены высокому риску тромбообразования, а также гиперплазии неоинтимы в отдаленный послеоперационный период. В связи с этим, наиболее острой стала проблема создания альтернативного сосудистого имплантата малого диаметра.

Появление новых перспективных классов полимеров, обладающих прекрасными механическими свойствами и высокой биосовместимостью, сподвигает к поиску путей повышения их гемосовместимых свойств с целью создания на основе данных полимеров эффективных сосудистых протезов малого диаметра.

Из всего вышесказанного ясно, что задача, поставленная перед настоящим диссертационным исследованием, крайне актуальна.

## **Научная новизна и практическая значимость исследования**

Научная новизна проведенного исследования заключается в том, что для изготовления сосудистых протезов малого диаметра методом электроспиннинга использована смесь полиуретана с желатином и смесь полиуретана с желатином и бивалирудином. Оригинальная технология изготовления позволила достичь низкой проницаемости поверхности протезов из полиуретана для воды, увеличить прочность на разрыв и прорыв нитью. Как итог – значимо повысилась гемосовместимость и тромборезистентность поверхности каркасов с параллельным сохранением адгезивных характеристик относительно эндотелиальных клеток. Сосудистые протезы малого диаметра на основе полиуретана, изготовленные по предложенному протоколу, сохраняли свою проходимость в 94,5 % случаев спустя 6 месяцев имплантации в аорту крыс и подвергались быстрой эндотелизации в отличие от сосудистых протезов из политетрафторэтилена (ПТФЕ).

Таким образом, разработанная автором оригинальная технология изготовления и модификации сосудистых протезов на основе полиуретана оказалась крайне эффективной в плане улучшения биологических и физических свойств данных сосудистых протезов.

Результаты настоящего исследования демонстрируют новые возможности использования метода электроспиннинга в качестве перспективного способа для изготовления биостабильных протезов кровеносных сосудов.

## **Достоверность и обоснованность выводов диссертации**

Дизайн исследования, достаточное количество наблюдений, использование высокоинформативных и современных методик, комплексный подход к анализу с применением современных методов статистической обработки свидетельствуют о высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Представленные в настоящей работе выводы не получили критических замечаний и были опубликованы в рецензируемых изданиях.

Выводы, представленные в настоящей работе, не получили критических замечаний и были опубликованы в рецензируемых изданиях.

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

## **Объем, структура и содержание диссертации.**

Диссертация А.А. Гостева состоит из введения, 4 глав, содержащих литературный обзор, описание используемых материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, содержит 16 таблиц и 20 рисунков, список литературы - из 214 наименований, из них 28 отечественных и 186 зарубежных источников.

**Во введении** обоснована актуальность исследования, четко сформулированы его цель, состоящая в разработке технологии изготовления протезов сосудов методом электроспиннинга с использованием полиуретана в качестве базового синтетического полимера с последующим исследованием механических и биологических свойств данных протезов. Поставлены соответствующей заданной цели задачи. Показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов. Представлены основные положения, выносимые на защиту.

**Глава 1** с обзором литературы занимает 17 страниц машинописного текста. В главе описаны и проанализированы современные методы и подходы создания сосудистых протезов малого диаметра. Проведен анализ перспективности использования различных биостабильных полимеров, способных выступить в качестве каркаса сосудистого протеза. Обсуждены существующие методы производства тканеинженерных сосудистых протезов, способы улучшения биосовместимости и биостабильности полиуретановых тканеинженерных сосудистых протезов малого диаметра, оценена их эффективность.

Выполненный анализ литературных источников позволяет автору аргументировать актуальность диссертационного исследования, необходимость его выполнения.

**Глава 2** «Материалы и методы исследования» занимает 19 листов машинописного текста и включает в себя 3 крупных раздела, в которых подробно описаны дизайн экспериментального исследования, методы изготовления и тестирования полимерных сосудистых протезов в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Выбор методов исследования адекватен цели исследования и позволяет решить поставленные автором задачи. Методы описаны достаточно подробно и соответствуют современному уровню развития науки.

**Глава 3** «Результаты исследования» изложена на 35 листах машинописного текста. Изготовлено и протестировано 12 разновидностей матриц из полиуретана с желатином. На основании результатов механических испытаний был определен оптимальный состав трубчатого каркаса, в последующих экспериментах – детализирована поверхностная обработка как с целью улучшения адгезии эндотелиальных клеток, так и для повышения тромборезистентности поверхности полиуретановых сосудистых протезов. Обработка глутаровым альдегидом и введение бивалирудина в полиуретановые матрицы, содержащие желатин, способствовали не только улучшению адгезивных характеристик полиуретановой поверхности относительно эндотелиальных клеток, но и повышению их тромборезистентных свойств и снижению процента гемолиза после контакта с эритроцитами.

При проведении имплантаций разработанных конструкций в брюшную часть аорты крыс были доказаны биостабильность и хорошие эксплуатационные свойства сосудистых протезов на основе полиуретана с желатином и бивалирудином, а также высокая проходимость данных протезов спустя 6 месяцев имплантации – в 94,5% случаев. Прочность протезов малого диаметра из ПТФЕ, выступивших в проводимом исследовании в качестве контрольной группы, составила 66,6%. Также доказана разница в формировании основных структурных элементов новообразованной сосудистой ткани в зоне локализации сосудистых протезов опытной и контрольной групп. Так, на внутренней поверхности протезов из полиуретана через 6 месяцев имплантации выявлена тонкая неоинтима, покрытая слоем эндотелиоподобных клеток, тогда как в большинстве протезов на основе политетрафторэтилена определена гиперплазия неоинтимы. На этом фоне содержание кальцификатов в стенке протезов на основе политетрафторэтилена было 10 раз больше, чем в стенке протезов из полиуретана.

**Глава Заключение** содержит обсуждение полученных результатов, в котором автор тщательно анализирует полученные данные, формулирует выводы и практические рекомендации.

Выводы диссертации полностью соответствуют цели и задачам работы, обоснованы, подтверждены фактическим материалом, базируются на достаточном количестве проведенных исследований, их достоверность не вызывает сомнений.

Практические рекомендации логично следуют из результатов диссертационной работы, сформулированы корректно, их значимость для практики очевидна.

Полученные разработки можно рекомендовать для создания тканеинженерных конструкций для нужд сердечно-сосудистой хирургии.

Автореферат полностью соответствует диссертации как по структуре, так и по содержанию. Материал изложен последовательно, четко. Оформление работы и литературное изложение на высоком уровне, очень грамотно, обстоятельно.

Итог проведенных исследований делает возможным переход к преclinical испытаниям разработанных конструкций с целью оценки возможности клинического использования сосудистых протезов из полиуретана для протезирования сосудов малого диаметра у пациентов.

Таким образом, диссертация А.А. Гостева выполнена на современном методическом уровне. Выводы соответствуют поставленным задачам. В итоге доказано, что полученный и изученный сосудистый протез из полиуретана соответствует основным требованиям, предъявляемым к этим изделиям: высокая проходимость, биостабильность, надежная эндотелизация. Практические рекомендации обоснованы результатами исследований автора. Содержание и структура автореферата полностью соответствует содержанию диссертационной работы.

В процессе изучения диссертационной работы возникло несколько вопросов, которые, однако, не влияют на положительную оценку проведенного исследования:

1. Доказано, что глутаровый альдегид провоцирует развитие кальцификации. Можно ли было для сшивки использовать другой агент?
2. Почему такое короткое время культивирования клеток на матриксах? За 2 – 3 дня не происходит фатальных изменений в клеточной жизнеспособности даже на непригодных поверхностях. Поэтому истинную картину матриксных свойств изделия целесообразнее оценивать спустя 7 – 10 суток.
3. Какие способы стерилизации приемлемы для разработанных Вами протезов?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Гостева Александра Александровича «Исследование биосовместимости и биостабильности синтетических сосудистых протезов, изготовленных методом электроспиннинга из полиуретана» является законченным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, которое вносит существенный вклад в решение

актуальной научно-практической задачи - разработки, изготовления и оценки нового сосудистого протеза малого диаметра из биостабильных полимеров.

По своей актуальности, методическому уровню, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа Гостева А.А. полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 01.10.2018 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Гостев Александр Александрович достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия, 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

доктор медицинских наук,  
заведующая лабораторией  
клеточных технологий  
отдела экспериментальной и  
клинической кардиологии  
Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт  
комплексных проблем  
сердечно-сосудистых заболеваний»

04.03.2020г.

Антонова Л.В.

Почтовый адрес: 650002; г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6  
Телефон: 8 (905) 906 04 51.  
Электронная почта: antonova.la@mail.ru  
Адрес в сети интернет: <https://kemcardio.ru>

Подпись руки д.м.н. Антоновой Ларисы Валерьевны  
заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения «Научно-  
исследовательский институт комплексных проблем  
сердечно-сосудистых заболеваний»,  
кандидат медицинских наук

Казачек Я.В.

