

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего научным отделением неотложной торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» Тарабрина Евгения Александровича на диссертацию Денисовой Анны Валентиновны на тему «Экспериментальная модель пластики дефекта трахеи с помощью клеточно-инженерной конструкции», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия**

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Невзирая на активное развитие медицины, протяженные дефекты нижних дыхательных путей продолжают оставаться неразрешенным вопросом в хирургической практике. Обширные повреждения трахеобронхиального дерева, требующие реконструктивного вмешательства по замещению дефекта, чаще всего рассматриваются в аспекте патологических процессов, ведущих к стойкому сужению просвета воздухоносных путей. Диапазон этиологических факторов развития стриктур разнообразен, последствия прогрессирования патологического процесса часто сводятся к единому радикальному подходу в лечении, основанному на резекции пораженной зоны с последующим замещением дефекта. В случаях распространенного поражения трахеи, когда циркулярная резекция технически невозможна из-за крайне высокого риска несостоятельности швов по причине критического натяжения между концами анастомоза, необходим поиск альтернативы. Применение синтетических протезов, пластика собственными тканями не нашли применения по причине высокой

частоты осложнений. Трансплантация девитализированной трахеи оказалась бесперспективной, а пересадка трахеи с одномоментной реваскуляризацией, несмотря на имеющиеся данные о стойком клиническом результате, не может быть использована рутинно, особенно в неотложных ситуациях, по причине необходимости ожидания и подбора органного донора.

Развитие клеточной и тканевой инженерии открыло новые горизонты в создании материала для замещения протяженных дефектов дыхательных путей. Многообещающие результаты продемонстрированы в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных и начали внедряться в клиническую медицину. Клеточно-инженерные конструкции, получаемые ранее *in vitro* посредством биореакторов, сегодня могут выращиваться непосредственно в живом организме.

В этой связи экспериментальная модель пластики трахеи с помощью клеточно-инженерной конструкции имеет значение для пополнения новыми данными существующей накопленной базы в экспериментальной и клинической медицине по вопросу реконструктивно-восстановительной хирургии нижних дыхательных путей.

### **Достоверность и научная новизна диссертационного исследования**

Проведение всех опытов автор осуществлял на экспериментальных животных – взрослых кроликах, полученных из сертифицированных питомников. Все эксперименты проведены в достаточном количестве, объем исследований отвечает поставленным задачам и требованиям получения репрезентативных результатов. Доказательная база полученных в диссертационной работе результатов наглядно подтверждается графиками, диаграммами, фотографиями. Проведена статистическая обработка экспериментальных данных в многофункциональной программе «Statistica 10.0».

Впервые в эксперименте сравнивались способы создания протяженного дефекта слизисто-подслизистой оболочки трахеи и предложен наиболее адекватный способ нанесения повреждения.

Автором сформированы критические размеры дефекта трахеи кролика, при которых невозможно ее самостоятельное заживление.

Денисовой А.В. апробирован новый метод замещения протяженного дефекта стенки трахеи при помощи клеточно-инженерной конструкции, фиксированной в просвете трубчатого органа стентом.

Практическая значимость предложенной модели реконструкции заключается в ее потенциале для экспериментальной и клинической медицины. Допускается усовершенствование методики по замещению циркулярных и мультифокальных поражений слизисто-подслизистой оболочки трахеобронхиального дерева и не исключается перспективность модели в качестве универсального эквивалента инвазивным подходам в лечении повреждений других трубчатых органов.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты, полученные диссертантом в ходе выполнения работы, используются в учебном процессе на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Топографическая анатомия и оперативная хирургия», читаемой студентам Международной школы «Медицина будущего». На предложенную модель пластики дефекта трахеи с помощью клеточно-инженерной конструкции в эксперименте получен патент на изобретение Российской Федерации, соавтором которого является Денисова А.В.

## Оценка объема, структуры и содержания работы

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, главы с описанием материалов и методов исследования, трех глав с описанием результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 211 источников.

Необходимость проведения диссертационного исследования достаточно полно обоснована автором во введении и подтверждена глубоким анализом научной литературы.

В литературном обзоре (первая глава) автор перечисляет основные этиологические факторы, приводящие к формированию дефектов нижних дыхательных путей.

Денисова А.В. анализирует эволюцию развития хирургии нижних дыхательных путей, заостряя внимание на наиболее продуктивных в научном мире периодах становления. Отдельно выделены последние и наиболее значимые разработки в клеточно-тканевой инженерии, направленные на замещение дефектов трахеи и бронхов. Обзор литературы представляет собой подробный анализ темы и обоснование актуальности изучения возможного применения инновационных разработок медицины.

Во второй главе, где автор описывает материалы и методы исследования, представлен дизайн эксперимента, дана характеристика лабораторных животных и условий их содержания. В рамках настоящей главы описано анестезиологическое обеспечение на этапах эксперимента, методологические подходы к воспроизведению, методы исследования.

Третья, четвертая и пятая главы непосредственно содержат данные о хирургических вмешательствах, их значение и необходимость для формулирования основных положений диссертации, выносимых на защиту. Третья глава посвящена оценке роли реваскуляризации трахеи фасциальным лоскутом на сосудистой ножке в регенерации слизисто-подслизистой как дополнительного компонента, стимулирующего заживление.

В четвертой главе предложен оптимальный способ нанесения повреждения трахеи и сформирована контрольная группа, в которой определены такие размеры дефекта слизисто-подслизистой трахеи, при которых самовосстановление исключено.

В пятой главе Денисова А.В. предлагает новую модель пластики дефекта слизисто-подслизистой трахеи с помощью клеточно-инженерной конструкции. Описаны и проанализированы возможные варианты фиксации биоматрикса в просвете трубчатого органа. Автор доказывает, что применение клеточно-инженерной конструкции с целью замещения повреждения трахеи продуктивно, однако применимый в лабораторной группе метод фиксации при помощи шовного материала недостаточно эффективен, так как имплантат при подшивании способен мигрировать в просвет дыхательных путей, вызывая механическую асфиксию. В качестве конкурентоспособной альтернативы Денисова А.В. предлагает использовать для фиксации биоматрикса сосудистый стент, который при установке интратрахеально будет равномерно распределять давление на конструкцию и трахею.

Выводы вытекают из полученных автором результатов и отражают основное содержание работы, являются логичными ответами на поставленные задачи. Достоверность выводов не вызывает сомнений.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы. Ориентируясь на автореферат диссертации, представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Денисовой А.В., становится очевидной несомненная важность поиска эффективного метода лечения протяженных дефектов нижних дыхательных путей для практической хирургии.

Результаты работы достаточно полно представлены в публикациях по теме диссертации, одна из них в журнале уровня Q1, три публикации в центральных рецензируемых журналах и изданиях, рекомендованных

Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ, и одного патента на изобретение РФ.

### **Общие замечания и вопросы по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по работе нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Денисовой Анны Валентиновны «Экспериментальная модель пластики дефекта трахеи с помощью клеточно-инженерной конструкции» является самостоятельно выполненной и завершенной научно-квалификационной работой. Достоверно определены размеры критического дефекта трахеи кролика, которые могут служить моделью повреждения для апробации различных методов лечения в экспериментальных условиях, так как установленные параметры раневой поверхности слизисто-подслизистой оболочки трахеи исключают вероятность самозаживления. Автор предлагает новое решение актуальной проблемы хирургии, заключающееся в замещении критического дефекта слизисто-подслизистой оболочки трахеи при помощи клеточно-инженерной конструкции, фиксированной сосудистым стентом внутритрахеально. Полученные данные, имеют несомненную ценность для практической медицины. Научно-практическая значимость работы, актуальность выбранной темы, широта проведенных исследований соответствует требованиям п.16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора Сеченовского университета от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук, а ее автор Денисова Анна Валентиновна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – Хирургия.

Заведующий научным отделением  
неотложной торакоабдоминальной хирургии  
государственного бюджетного учреждения  
здравоохранения города Москвы  
«Научно-исследовательский институт  
скорой помощи имени Н.В.Склифосовского  
Департамента здравоохранения города Москвы»,  
доктор медицинских наук



Тарабрин Евгений Александрович

« 2 » август \_\_\_\_\_ 2021 года

Адрес места работы: Россия, 129090, город Москва, Большая Сухаревская  
площадь, дом 3.

Телефон.: +79162682348. Электронная почта : [DrTarabrin@ya.ru](mailto:DrTarabrin@ya.ru)

Подпись Тарабрина Е.А. заверяю.

И.о. ученого секретаря ГБУЗ г. Москвы

«НИИ СП им. Н.В.Склифосовского ДЗМ», к.м.н.



О.Б. Шахова