

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА,

заместителя главного врача по хирургии СПб ГБУЗ “Городской клинический онкологический диспансер”, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный университет”

Пищика Вадима Григорьевича

на диссертацию Барановского Дениса Станиславовича «Создание тканеинженерных конструкций для восстановления критических дефектов трахеи», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.17. - хирургия и 14.03.03. - патологическая физиология.

Актуальность темы выполненной работы

Частота рубцовых стенозов трахеи, связанных с интубацией и трахестомией в течение последних десятилетий существенно возросла. Достижения реаниматологии в сохранении и длительном поддержании жизни пациентов с тяжелой патологией головного мозга и с тяжелой дыхательной недостаточностью, требующих продленной ИВЛ, способствовали этому росту. Длительная интубация неизбежно приводит к формированию компрессионно-ишемических повреждений трахеи и, как следствие, формирование протяженных стенозов трахеи. Учитывая значительное число продленных ИВЛ в ходе лечения поражения легких при новой коронавирусной инфекции можно предполагать, что тенденция к росту числа стенозов трахеи сохранится в ближайшие годы.

Протяжённые стенозы трахеи представляют основную сложность для хирургического лечения рубцового стеноза трахеи, поскольку протяженность циркулярной резекции трахеи ограничена возможностью наложения анастомоза конец в конец. Отсутствие искусственных протезов трахеи и ограниченность трансплантации трахеи делает крайне актуальной создание тканеинженерных конструкций трахеи для хирургического протезирования дефектов после протяженной циркулярной резекции.

Диссертационная работа Барановского Д.С. посвящена совершенствованию методов создания тканеинженерных конструкций трахеи, предназначенных для восстановления критических дефектов органа. Разработка функционально-полноценной тканеинженерной

конструкции, способной к эффективному замещению утраченной части трахеи представляет несомненный интерес для современной торакальной хирургии и может стать единственно возможным перспективным методом лечения пациентов с тотальным или субтотальным стенозом. Существующие методы создания матриц-носителей, биопротезов и тканеинженерных конструкций до сих пор не позволяли эффективно воссоздать сложную архитектуру органа, создать трансплантат, эффективно поддерживающий просвет трахеи и создающий условия для восстановления слизистой оболочки.

Таким образом поиск новых методов формирования биосовместимых матриц-носителей остается ключевым направлением исследований при разработке биопротеза органа.

Научная новизна полученных результатов

Представленная работа не только рассматривает решение проблемы создания тканеинженерной конструкции для замещения части трахеи в эксперименте, но и предлагает экспериментальную хирургическую модель критического дефекта стенки трахеи для оценки эффективности биопротезов. При этом автором предложены принципиально новые методы создания матрикса-носителя, составляющего основу тканеинженерной конструкции, усовершенствованы методы ревитализации хрящевой ткани и ее эпителизации. В данной работе исследована как биосовместимость конструкций нового типа, так и их эффективность при непосредственной реконструкции стенки трахеи в экспериментально-хирургической модели. Таким образом, полученные автором работы результаты имеют все необходимые признаки новизны.

В результате работы получены многослойные тканеинженерные конструкции стенки трахеи на основе девитализированной ткани, разработан новый метод создания матриц-носителей тканеинженерной конструкции с помощью лазерного травления хрящевой ткани трахеи человека. Возможность быстрой колонизации созданного матрикса-носителя клетками с минимальным временным интервалом, затрачиваемым на подготовку тканеинженерной конструкции трахеи для имплантации отвечает запросам клиницистов. В результате исследования был получен функционально-полноценный биопротез, содержащий новообразованную хрящевую ткань, и формирующий условия для последующего восстановления слизистой оболочки в области операции при закрытии

дефекта стенки трахеи животного. Диссертантом подробно исследованы патофизиологические реакции, возникающие при имплантации данных конструкций, что позволяет прогнозировать особенности реакций организма реципиента на имплантацию конструкций данного типа.

Степень достоверности результатов и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе Барановского Д.С. были использованы два типа биоматериалов, три типа клеток и два вида лабораторных животных. Использование широкого спектра современных методов визуализации (гистологические и иммуногистохимические исследования, флуоресцентная микроскопия и сканирующая электронная микроскопия), радиологических методов исследования (МСКТ, Микро-КТ) и методов клеточной биологии позволили автору накопить большой объем достоверных данных.

Количество образцов и экспериментальных животных достаточно для получения достоверных результатов. В работа достаточно иллюстрирована, методы исследования описываются подробно и корректно, выводы соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из результатов исследования.

По результатам работы сформулировано семь выводов, которые четко вытекают из описанных этапов исследования, отвечают на поставленные автором задачи и представляются обоснованными. Результаты работы были опубликованы в виде статей в российских рецензируемых журналах, индексируемых в базе Scopus и представлены научному сообществу на международных конференциях. По материалам работы получено два патента РФ на изобретение.

В связи с этим, достоверность представленной автором работы не вызывает сомнений.

Общая структура и содержание диссертационной работы

Диссертация Барановского Д.С. имеет традиционную структуру, профессионально написана и хорошо иллюстрирована. Текст диссертации изложен на 126 страницах, в диссертации 34 рисунка и 1 таблица. В диссертационной работе представлены все необходимые по требованиям ВАК разделы: «Введение», «Обзор литературы»,

«Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Список сокращений и условных обозначений», «Список литературы». Библиография включает 99 источников, при этом 25 из них написаны на русском языке и 74 - на английском.

В разделе «Введение» кратко излагается тема диссертационного исследования, рассматривается её актуальность, сформулирована цель и задачи исследования.

Обзор литературы изложен на 30 страницах машинописного текста, и включает в себя 4 раздела и заключение. В первой части обзора автором подробно рассмотрена анатомия трахеи, сделан акцент на подробное описание топографии и особенности хирургической анатомии системы кровоснабжения органа. Во второй части обзора литературы подробно рассмотрена клиническая проблема, на решение которой направлено диссертационное исследование. В ней рассматривается существующий накопленный опыт использования различных материалов при создании протезов трахеи, кратко описываются известные попытки имплантации конструкций различного состава, подробно анализируется их взаимодействие с тканями реципиента, преимущества и недостатки различных материалов и причины неудачных исходов операций. В последней части обзора литературы предлагаются перспективные решения проблемы, предлагаемые регенеративной медициной, определяется роль и место тканевой инженерии в современной реконструктивной хирургии трахеи. Таким образом, в обзоре литературы содержится достаточно информации для понимания темы и предмета исследования, а также полученных автором результатов.

Глава «Материалы и методы» изложена на 31 странице и содержит подробное описание методов исследования, исследуемых материалов, животных моделей и экспериментально-хирургических моделей критического дефекта органа, разработанных и использованных автором. Автором отмечается, что предложенный им способ создания тканеинженерных конструкций, а также оценки их эффективности и жизнеспособности является уникальным, а предложенная в данной работе комбинация материалов, клеточных источников, методов модификации тканей и методов исследования ранее не использовалась.

Глава «Результаты» представлена на 19 страницах, подробно описывает и иллюстрирует полученные в работе результаты с элементами обсуждения особенностей

патологических процессов, протекающих при имплантации тканеинженерных конструкций.

Глава «Обсуждение» изложена на 17 страницах и посвящена детальному и разностороннему рассмотрению полученных результатов. В результате критического рассмотрения результатов исследования и анализа литературных данных о существующем опыте применения тканеинженерных конструкций для замещения трахеи в эксперименте и клинике автором было сделано обоснованное суждение по «Заключению» и «Выводам» диссертационного исследования.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы

Диссертационная работа Барановского Д.С. вносит фундаментальный вклад в современную хирургию, регенеративную медицину, тканевую инженерию и патологическую физиологию. Данная работа предлагает новый способ создания тканеинженерной конструкции хрящевой ткани трахеи человека, предлагает новую модель эпителизации кадаверных матриц носителей при формировании многослойных тканеинженерных конструкций стенки трахеи *in vitro*. Работа Барановского Д.С. подробно исследует жизнеспособность полученных биопротезов и их эффективность при имплантации в дефект стенки трахеи в ходе длительного эксперимента. При этом, автором предложена экспериментально-хирургическая модель критического дефекта органа, позволяющая оценивать жизнеспособность биопротезов различных типов, которая может найти применение в будущих доклинических исследованиях. Собранные данные об особенностях взаимодействия тканеинженерных конструкций на основе материалов, подвергнутых лазерной перфорации, с тканями реципиента могут быть также использованы в ходе подготовки к клиническим исследованиям по трансплантации тканеинженерной трахеи.

Полученные в рамках данной работы патенты могут найти широкое применение в тканевой инженерии, регенеративной медицине и экспериментальной хирургии.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

Результаты работы были опубликованы в виде 4 научных статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ и входящих в базу данных Scopus («Вестник

Российской академии медицинских наук», «Гены и клетки», «Вестник трансплантологии и искусственных органов»). Автором были получены два патента на изобретения.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Барановского Д.С. полностью соответствуют основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, основные результаты, их обсуждение и выводы. Диссертация написана научным и литературным языком, структурирована и хорошо иллюстрирована.

Соответствие диссертации научной специальности

Научные положения диссертации несомненно содержат научную новизну в области хирургии и патологической физиологии, а ее содержание полностью соответствует паспорту специальности 14.01.17 - «Хирургия» п. 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» и паспорту специальности 14.03.03 – «Патологическая физиология», конкретно п. 4 «Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин развития неполного выздоровления и формирования на этой основе последующего состояния предболезни».

Автором предложен принципиально новый подход к решению актуальной проблемы создания физиологически совместимой и функционально полноценной тканеинженерной конструкции трахеи, способной эффективно восстановить утраченную часть органа. Задачи, поставленные в исследовании, успешно решены биологическими и хирургическими методами в эксперименте. Использование кадаверных хрящей, подвергнутых лазерной перфорации, в качестве матрикс-носителей не только открывает возможность для быстрого формирования готовых к имплантации биопротезов, но и позволяет исследовать особенности интеграции ревитализированных тканей в орган реципиента.

Замечания и вопросы по диссертации

Необходимо отметить ряд незначительных недостатков оформления диссертационной работы. Таблица 1 на странице 40 продолжена на странице 41 без

дублирования наименований колонок. Надписи “Хрящ” и “Перихондриум” на рисунке 2.2. на странице 51 выполнены автором на английском языке. На рисунке 2.11 на странице 71 представлены интраоперационные фотографии нативной стенки трахеи и тканеинженерной конструкции, зафиксированной в ортотопической позиции, но, в то же время, рисунок мог бы быть дополнен фотографией дефекта стенки трахеи до имплантации биопротеза для лучшей иллюстрации хода операции.

Однако данные замечания не являются принципиальными, а их исправление лишь улучшило бы восприятие работы.

Заключение

Диссертационная работа Барановского Денис Станиславовича посвящена совершенствованию и разработке тканеинженерных конструкций трахеи нового типа, предназначенных для восстановления дефекта органа. Актуальность данной работы подтверждается мировой статистикой протяженных постинтубационных рубцовых стенозов трахеи, требующих эффективной реконструктивной операции. Диссертация Барановского Д.С. является законченной научной квалификационной работой, решающей научно-практическую задачу создания биопротезов тканей трахеи. Барановским Д.С. предложена новая экспериментально-хирургическая модель оценки жизнеспособности и эффективности тканеинженерных конструкций, разработаны методы формирования матриц-носителей на основе кадаверных материалов и их ревитализации.

Сформулированные автором диссертации выводы хорошо обоснованы и непосредственно следуют из полученных автором результатов. Оформление работы отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

По своей актуальности, научной новизне и практическому значению полученных результатов диссертационная работа Барановского Д.С. «Создание тканеинженерных конструкций для восстановления критических дефектов трахеи» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 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) утвержденного приказом ректора №0094/Р от 31.01.2020 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор Барановский Денис Станиславович заслуживает

присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по двум специальностям:
14.01.17 - «Хирургия» и 14.03.03 – «Патологическая физиология».

Заместитель главного врача по хирургии

СПб ГБУЗ «Городской клинический
онкологический диспансер»

Профессор кафедры госпитальной
хирургии медицинского факультета
ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский
государственный университет", , д.м.н.

В.Г. Пищик

Санкт-Петербургское городское бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»

Адрес: 198255, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, 56

Тел.: 8 (812) 607-03-03

Подпись заместителя главного врача по хирургии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», профессора кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", доктора медицинских наук Пищика Вадима Григорьевича заверяю:

