

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Барановского Дениса Станиславовича  
"Создание тканеинженерных конструкций для восстановления критических  
дефектов трахеи", представленной на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальностям 14.01.17 "Хирургия" и 14.03.03  
"Патологическая физиология".**

Тканевая инженерия представляет собой активно развивающуюся область регенеративной медицины. Экспериментальные работы показывают потенциальную перспективность подходов тканевой инженерии для реконструкции трахеи. В то же время несовершенство технологий и недостаточная изученность патофизиологических процессов, происходящих при конструировании и трансплантации биоинженерных тканей, пока не позволяют применять достижения регенеративной биомедицины в клинической практике. Основными препятствиями для эффективной тканевой инженерии трахеи в настоящее время являются: 1) несовершенство технологий децеллюляризации кадаверных тканей, 2) недостаточная биосовместимость матричных носителей, и 3) ограниченные возможности ревитализации биоинженерных конструкций клеточным компонентом, что обусловлено недостатком клеточного материала, а также несовершенством существующих методов выделения, культивирования и заселения клеточных популяций, необходимых для создания специализированных клеточных ниш внутри скаффолдов.

Диссертация Барановского Д.С. представляет собой законченное научное исследование, актуальность которого обоснована существующей потребностью в разработке новых молекулярно-клеточных технологий, позволяющих конструировать биосовместимые функционально полноценные трансплантаты трахеи с оптимальными характеристиками для долгосрочного поддержания постоянного просвета трахеи и создания условий для ремоделирования сложной архитектуры ткани трахеи, включающей хрящевую матрикс и специализированные клетки.

Основной целью диссертационной работы является создание и испытание нового типа биоинженерных конструкций для закрытия критических дефектов трахеи с использованием девитализации и лазерного травления ткани и последующей ревитализации клеточным компонентом. В работе над достижением цели исследования автором исследованы возможные патофизиологические процессы, протекающие при имплантации тканеинженерных конструкций, использованы экспериментально-хирургические методы при исследовании биопротезов *in vivo*. Таким образом, тема диссертации соответствует специальностям 14.03.03 "Патологическая физиология" и 14.01.17 "Хирургия".

С точки зрения научной новизны наиболее важным результатом диссертационной работы является разработка методов создания биоинженерных конструкций, имитирующих структурную организацию и клеточный состав нативной стенки трахеи. Впервые реализовано получение трехслойной трахеи кролика при помощи двусторонней поверхностной ревитализации мезенхимальными стромальными клетками и легочным эпителием. Доказано, что созданные конструкции биосовместимы, не обнаруживают признаков отторжения трансплантата, развития рубцового стеноза

просвета, трахеомалации и выраженного воспаления, и могут быть использованы для коррекции критического дефекта стенки трахеи. Впервые разработан и усовершенствован метод высокоточного лазерного травления хрящевой ткани человека, позволяющий создавать биоинженерные конструкции с оптимальными механическими свойствами и низкой иммуногенностью и кардинально улучшающий ревитализацию трансплантатов назальными хондроцитами человека. Впервые исследована эффективность и безопасность тканеинженерной конструкции данного типа не только на модели гетеротопического подкожного приживления, но и при ортотопических имплантациях с непосредственным закрытием критического дефекта стенки трахеи лабораторных животных. Разработанные методы выделения, культивирования и заселения скаффолдов первичными культурами мезенхимальных и эпителиальных клеток представляют большой интерес с точки зрения их применения в смежных областях регенеративной медицины, а также для понимания молекулярно-клеточных процессов, регулирующих патофизиологическое ремоделирование тканей дыхательных путей.

Предложенные в диссертационной работе подходы к созданию матрикс-носителей могут быть использованы при разработке тканеинженерных протезов дыхательных путей и различных хрящевых тканей человека. По результатам исследования поданы две заявки на получение патентов на изобретения.

Лаборатория тканевой инженерии Базельского университетского госпиталя является пионером в разработке новых методов регенеративной медицины с применением назальных хондроцитов человека. Благодаря высокой пролиферативной активности, способности синтезировать компоненты межклеточного матрикса и доступности хрящевой ткани носовых раковин для биопсии назальные хондроциты имеют существенное преимущество перед мезенхимальными стромальными клетками костного мозга, которые являются "традиционным" источником клеточного компонента для инженерии хрящевой ткани. Успешное применение назальных хондроцитов для создания биоинженерных конструкций трахеи, реализованное в диссертационной работе Д.С. Барановского, открывает новые возможности для внедрения данной инновационной технологии в области регенеративной медицины и хирургии.

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-техническом уровне с применением методических подходов, общепринятых в современной фундаментальной и экспериментальной клинической науке. Результаты исследования достоверны, тщательно задокументированы и критически обсуждены в тексте диссертации. Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования достаточно обоснованы полученными результатами и соответствуют современным научным представлениям.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора №0094/Р от 31.01.2020г. предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

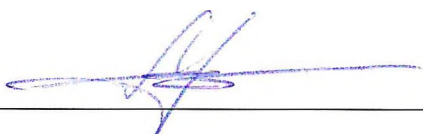
Диссертационная работа не лишена недостатков. В частности, в списке использованной литературы отсутствуют ссылки на две недавно опубликованные обзорные статьи по тканевой инженерии, в том числе в области реконструкции трахеи: Cossu et al. Lancet 2018; 391: 883–910 и Maughan et.al Curr Stem Cell Rep 2017; 3: 279-289.

В разделе "Материалы и методы" следует указать коммерческий источник антител, использованных для иммуногистохимических исследований кадгеринов.

Однако, перечисленные выше замечания незначительны и не снижают высокого уровня работы.

Диссертация "Создание тканеинженерных конструкций для восстановления критических дефектов трахеи" является завершенной научно-квалификационной работой, направленной на решение актуальных задач и выполненной на высоком научном уровне. Автор диссертационной работы Барановский Денис Станиславович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.17 "Хирургия" и 14.03.03 "Патологическая физиология".

Ведущий научный сотрудник Лаборатории тканевой инженерии  
Отдела биомедицины и Института хирургических исследований  
Базельского университетского госпиталя (Швейцария)  
Кандидат биологических наук, Dr. Habilitatus  
Приват-доцент



Филиппова Мария Павловна

Подпись Филипповой Марии Павловны удостоверяю.  
Hereby I certify the authenticity of the signature of Dr. Maria Filippova

Заведующая отделом кадров Отдела биомедицины  
Базельского университетского госпиталя  
Head HR, Department Biomedicine,  
Basel University Hospital



Heidi Hoyermann, M.A.  
Personalleiterin  
Departement Biomedizin  
Universitätsspital Basel  
Hebelstrasse 20  
CH-4031 Basel

Хайди Хойерманн-Велински  
Heidi Hoyermann-Welinsky

Basel, August 30, 2021