

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр

хирургии им. А.В. Вишневского»

Минздрава России

докт. мед. наук, проф., академик РАН,

Ревишвили А.Ш.

« 31 » *марта* 2021 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» о научно-практической значимости диссертационной работы Денисовой Анны Валентиновны на тему: «Экспериментальная модель пластики дефекта трахеи с помощью клеточно-инженерной конструкции», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия (медицинские науки).

**Актуальность темы диссертации.** Лечение Диссертационная работа Денисовой А.В. посвящена экспериментальному моделированию пластики дефекта трахеи с помощью клеточно-инженерной конструкции.

Широко известно, что важнейшей проблемой современной медицины являются протяженные дефекты нижних дыхательных путей, так как универсального подхода в их лечении не предложено. Невзирая на многообразие этиологических факторов, провоцирующих развитие стенозирующего процесса трахеобронхиального дерева, и различные патогенетические механизмы, лежащие в основе формирования заболеваний, тактика лечения в конечном итоге направлена на замещение дефекта. Первые хирургические вмешательства на нижних дыхательных путях берут свое начало в глубокой древности, однако реконструктивно-восстановительные операции получили распространение гораздо позднее. Циркулярная резекция трахеи по праву признана радикальной

операцией, так как позволяет ликвидировать дефект путем резекции пораженных колец трахеи с последующим наложением анастомоза. В случае мультифокального или тотального поражения трахеобронхиального дерева техника имела ограничения. Способы пластики критического дефекта, основанные на применении синтетических протезов, ауто-трансплантатов, аллотрансплантатов не нашли должного применения в клинической практике. Хирургия нижних дыхательных путей эволюционировала в направлении высокотехнологичной медицины. Трансплантология позволила расширить представления об альтернативных подходах в лечении протяженных дефектов воздухоносных путей, однако в силу ряда объективных причин не смогла стать панацеей, так как столкнулась с медицинскими и парамедицинскими аспектами, препятствующими масштабному внедрению столь передового направления. Последние несколько десятилетий ознаменовались активным внедрением разработок клеточной и тканевой инженерии в различные спектры медицинской практики. Биотехнологии в комбинации с трехмерной печатью на 3D-принтерах позволяют получать живые органы и ткани. Инновационные методики, основанные на замещении пораженных зон клеточно-инженерными конструкциями, становятся предметом исследования ученых всего мирового сообщества. В частности, столь революционное направление медицины рассматривается и в области хирургии нижних дыхательных путей.

В связи с этим возникла идея создания нового способа пластики критического дефекта слизисто-подслизистой трахеи с помощью клеточно-инженерной конструкции на животной модели. Таким образом, выполненная Денисовой А.В. диссертационная работа является актуальной и имеет как научную, так и практическую ценность.

**Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.** Представленное диссертационное исследование выполнено в рамках комплексного плана научно-исследовательской работы кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

**Новизна исследования и полученных результатов.** Диссертационная работа Денисовой А.В. характеризуется несомненной новизной. Впервые Денисовой А.В. проведено сравнение экспериментальных методик создания протяженного дефекта слизисто-подслизистой трахеи и предложен наиболее адекватный способ повреждения при помощи офтальмологического скальпеля. Такой подход позволил стандартизировать размеры и глубины раневой поверхности.

Автору в ходе эксперимента удалось сформировать критические размеры дефекта трахеи кролика, при которых невозможно ее самовосстановление. Доказано, что при размерах повреждения слизисто-подслизистой длиной 15 мм и шириной свыше половины окружности трахеи самостоятельное заживление раневой поверхности невозможно и влечет за собой гибель животного. Определены такие размеры дефекта трахеи кролика, которые в дальнейшем могут стать моделью повреждения для последующей апробации новых методов реконструкции, исключая возможность самовосстановления.

Денисовой А.В. реализована цель эксперимента по разработке нового метода пластики протяженного дефекта стенки трахеи. Впервые предложенный в диссертационной работе способ пластики повреждения слизисто-подслизистой трахеи при помощи клеточно-инженерной конструкции, фиксированной в просвете органа стентом, является жизнеспособным в условиях эксперимента и имеет перспективы в клинической практике (Патент РФ № 2017110581).

**Теоретическая и практическая значимость.** Получены новые данные о роли реваскуляризации в репарации слизисто-подслизистой трахеи кроликов. Предложен наиболее рациональный метод нанесения повреждения слизисто-подслизистой трахеи животного. Сформированы размеры критического повреждения трахеи кролика, которые могут стать моделью для апробации возможных методов реконструкции, исключая вероятность самозаживления. Результаты исследования расширили представление о возможностях клеточной инженерии в хирургии дефектов нижних дыхательных путей.

Практическая ценность работы определяется возможностью появления нового эффективного направления в лечении протяженных дефектов трахеи с

помощью клеточно-инженерной конструкции, фиксированной в просвете трубчатого органа стентом.

Предложенная модель дает возможности ее экспериментального применения не только на нижних дыхательных путях, но и желчевыводящих путях, мочеточниках и других трубчатых структурах.

**Достоверность полученных результатов.** Результаты исследования получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов в различных условиях. Диссертация построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными данными. Экспериментальное диссертационное исследование проводилось в пять этапов. В качестве животной модели использовали кроликов породы Шиншилла (*Oryctolagus Chinchilla*) весом около 4 кг в возрасте  $12 \pm 1$  мес. Хирургическое вмешательство проведено 41 животному. Первый этап посвящен анализу мировых разработок в реконструктивно-восстановительной хирургии нижних дыхательных путей. Выявлены перспективные направления в замещении протяженных дефектов трахеи. Сформулированы требования к имплантируемым КИК и подвергнуты тщательному анализу различные способы их фиксации. Проанализированы варианты анестезиологического пособия. Определены параметры контроля: частота дыхательных движений (ЧДД), частота сердечных сокращений (ЧСС), температура тела, уровень лейкоцитов. На втором этапе эксперимента сформирован алгоритм выполнения операций. На третьем этапе разработан оптимальный способ повреждения трахеи и смоделирован ее критический дефект. Четвертый этап связан с имплантацией КИК и методами ее фиксации. На пятом этапе проведена интерпретация полученных результатов и статистический анализ, которые послужили основой для построения выводов и формирования рекомендаций. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, взаимосвязью выводов и поставленных задач. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, полностью отражают существо вопроса и отвечают целям и задачам, поставленным в

работе, обобщают и связывают воедино результаты исследования, позволяют представить работу как законченное исследование.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Материалы диссертации внедрены в учебный процесс кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Топографическая анатомия и оперативная хирургия», читаемой студентам Международной школы «Медицина будущего». Материалы диссертационного исследования могут также использоваться в учебном процессе при подготовке студентов, врачей-интернов и клинических ординаторов, врачей-слушателей, аспирантов, по специальности «хирургия».

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них имеется 1 публикация в журнале уровня Q1, три статьи напечатаны в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Получен Патент Российской Федерации № 2017110581.

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации, по его содержанию и оформлению замечаний нет.

Диссертация написана хорошим научным языком и имеет структурную и логическую последовательность в изложении материала. Принципиальных замечаний к работе нет. Имеются единичные стилистические ошибки и опечатки, не снижающие ее значимость.

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.17 - хирургия (медицинские науки).

**Заключение.** Диссертация Денисовой Анны Валентиновны на тему: «Экспериментальная модель пластики дефекта трахеи с помощью клеточно-инженерной конструкции», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия (медицинские науки), является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная задача для современной хирургии – создан

новый способ пластики протяженного дефекта слизисто-подслизистой трахеи в эксперименте.

По актуальности решаемых проблем, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций диссертация полностью соответствует требованиям пункта 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 её автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия (медицинские науки).

Настоящий отзыв и диссертационная работа обсуждены и одобрены на заседании проблемной комиссии по специальности «хирургия» Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Протокол №\_3\_ от «\_17\_» \_марта\_ 2021 г.

**Заведующий отделением торакальной хирургии  
ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии  
им. А.В. Вишневского» Минздрава России  
кандидат медицинских наук по специальности  
14.01.17 – «хирургия»**

  
**Печетов Алексей Александрович**

**Адрес: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27  
Телефон: +7(499) 236-22-24; E-mail: pechetov@ixv.ru**

**Подпись к.м.н. Алексея Александровича Печетова  
«заверяю»**

**Ученый секретарь ФГБУ «Национальный  
медицинский исследовательский центр хирургии  
им. А.В. Вишневского» Минздрава России  
доктор медицинских наук**

  
  
**Степанова Юлия Александровна**

**117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д.27, тел +7(499) 236-60-94**