

## **ОТЗЫВ**

**Официального оппонента доктора медицинских наук, заведующей лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Ларисы Валерьевны Антоновой на диссертацию Константина Анатольевича Кузнецова на тему «Разработка технологии изготовления проницаемого мембранного покрытия баллонорасширяемых сосудистых стентов»**

### **Актуальность темы диссертации**

Основной проблемой долгосрочной эффективности внутрисосудистых операций являются рестеноз и окклюзия восстановленного сосудистого просвета. Этому способствуют вторичная воспалительная реакция в зоне имплантированного устройства и локальная активация тромбообразования. Поэтому в настоящее время весь мир пытается решить проблему сниженной эффективности внутрисосудистых стентов путем разработки различных подходов к модификации их поверхности.

Появление новых перспективных методов для создания многокомпонентных покрытий для сосудистых стентов сподвигает к поиску путей повышения долгосрочной эффективности внутрисосудистых операций, что делает весьма актуальной задачу, поставленную перед диссертационным исследованием Кузнецова К.А.

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

Научная новизна проведенного исследования заключается в том, нанесенное поверх балок голометаллического стента лекарственно-наполненное покрытие, изготовленное методом электроспиннинга, позволяет

предохранить стенку сосуда от контакта с металлом, обеспечивает равномерное высвобождение введенного в состав покрытия цитостатика по всей поверхности стента, уменьшает воспаление и вторичную пролиферацию прилегающих клеток.

Впервые разработанное лекарственное покрытие обеспечило двухфазную кинетику высвобождения паклитаксела: с быстрой первой фазой в течение 24 часов и длительной второй фазой - с продолжающимся высвобождением паклитаксела в течение 27 суток.

Результаты настоящего исследования демонстрируют новые возможности использования метода электроспиннинга в качестве перспективного способа для изготовления лекарственно-наполненного покрытия для внутрисосудистых стентов.

### **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 степени обоснованности научных положений, 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 5 печатных работ, из них 4 статьи в журналах из перечня ВАК, получен 1 патент на изобретение. Материалы диссертации представлены на российских и международных научных форумах.

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

Диссертация К.А. Кузнецова изложена на 121 странице машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описание используемых материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), выводы, практические рекомендации, список используемой литературы, содержащий 123 источника, из них 10 отечественных и 118 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 21 рисунком.

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

**Глава 1** «Обзор литературы» изложена на 25 страницах машинописного текста. В главе описаны и проанализированы современные методы и подходы создания покрытия стентов. Проведен анализ перспективности использования различных полимеров, способных выступить в качестве каркаса покрытия. Обсуждены существующие методы производства тканеинженерных покрытий, способы улучшения биосовместимости и биостабильности тканеинженерных покрытий стентов, оценена их эффективность.

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

**Глава 2** «Материалы и методы исследования» изложена на 17 страницах машинописного текста, включает в себя 3 крупных раздела, в которых

подробно описаны дизайн экспериментального исследования, методы изготовления и тестирования стентов с покрытием 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 39 страницах машинописного текста. Изготовлено и протестировано 6 разновидностей лекарственно-наполненных матриц из поликапролактона в различных комбинациях. На основании результатов механических испытаний был определен оптимальный состав, в последующих экспериментах – детализирована доза цитостатика паклитаксела и количество диметилсульфоксида с целью улучшения и оптимизации кинетики выхода цитостатика в 2 фазы, с поддержкой субцитотоксической концентрации, что способствовало не только снижению гиперплазии неоинтимы, но и оптимизации скорости кровотока в исследуемых стентах после их имплантации в сосудистое русло. Очень детально и добросовестно выполнены разделы по исследованию состава поверхности 3D- матриц с помощью рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии, а также прочих физико-химических характеристик матриц, включая исследования по высвобождению паклитаксела из матриц.

При проведении имплантаций разработанных конструкций в общую подвздошную артерию кроликам были доказаны биостабильность и хорошие эксплуатационные свойства стентов с покрытием на основе поликапролактона с цитостатиком, а также высокая проходимость данных протезов спустя 6 месяцев имплантации. Линейная скорость кровотока через голометаллические стенты через 6 месяцев после имплантации выросла более чем в два раза, через стенты с лекарственным покрытием - приблизительно на 30 %. Морфологически в первом случае имел место рост неоинтимы, во втором – физиологичный путь формирования неоинтимы, что выразилось, в том числе,

в стабильных показателях скорости кровотока сквозь стенты в различные временные периоды вплоть до окончания 6-месячного срока их имплантации.

**Глава IV** «Обсуждение полученных результатов» изложена на 6 страницах машинописного текста, в которой 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.

Таким образом, диссертация К.А. Кузнецова выполнена на современном методическом уровне. Выводы соответствуют поставленным задачам. В итоге разработана технология изготовления эффективного проницаемого лекарственно-наполненного мембранного покрытия сосудистых стентов, способного предотвращать развитие рестенозов и окклюзии голометаллических стентов в отдаленном послеоперационном периоде. Практические рекомендации обоснованы результатами исследований автора. Содержание и структура автореферата полностью соответствует содержанию диссертационной работы.

В процессе изучения диссертационной работы возникло два вопроса и одно замечание, которые, однако, не влияют на положительную оценку проведенного исследования:

1. Лекарственно-наполненное покрытие наносили поверх стента. Соответственно, внутренняя поверхность стента, непосредственно контактировавшая с кровью, оставалась немодифицированной. Как различались показатели гемосовместимости внутренней незащищенной металлической поверхности и внешней, содержащей лекарственное покрытие?
2. Автор соглашается с тем, что низкая частота возникновения стенозов подвздошных артерий у кроликов в проведенных экспериментах могла быть связана со стентированием здоровых артерий. Была ли возможность провести имплантацию стентов в сосудистое русло животных с лабораторно смоделированным атеросклерозом?
3. Выводы должны быть более четкими, а не содержать перечисление видов проведенных испытаний в сжатом формате. Поэтому в выводах №2 - №5 первые вводные предложения являются лишними, так как не содержат ни конкретных результатов проведенного исследования, ни итоговых умозаключений по полученным результатам.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Кузнецова Константина Анатольевича «Разработка технологии изготовления проницаемого мембранного покрытия баллонорасширяемых сосудистых стентов» является законченным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, которое вносит существенный вклад в решение актуальной научно-практической задачи - разработки, изготовления и оценки нового стента с покрытием из биodeградируемого полимера.

По своей актуальности, методическому уровню, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа Кузнецова К.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 Кузнецов Константин Анатольевич достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия, 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

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



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.

10.02.2022