

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВО ПСПбГМУ им.ак. И.П. Павлова Вавилова Валерия Николаевича на диссертацию Кузнецова Константина Анатольевича на тему «Разработка технологии изготовления проницаемого мембранного покрытия баллонорасширяемых сосудистых стентов» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.15 сердечно-сосудистая хирургия, 03.03.04- клеточная биология, цитология, гистология.

Актуальность темы диссертации

Одна из острейших проблем сердечно-сосудистых заболеваний их распространенность и, несмотря на известные успехи, сложности их лечения. Значимым и перспективным методом терапии в течение последних 15-20 лет стали так называемые эндовазальные подходы (технологии). Одно из центральных мест занимает в этом отношении использование баллонорасширяющих методик в сочетании с установкой специальных стентов, позволяющих сохранить проходимость пораженный участок сосуда. Однако конструкция, введенная в зону стеноза или окклюзии, неминуемо ведет к реакции клеток сосудистой стенки. Их «разрастанию» и повторному сужению или закрытию пораженного сосуда. Исследования по созданию стентов, которые уменьшили или остановили бы эту негативную реакцию – одно из очень важных и перспективных направлений. Именно ему и посвящена настоящая работа, в этом ее актуальность и новизна.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Впервые теоретически обоснован и разработан многокомпонентный раствор для проведения электроспиннингового покрытия сосудистого стента, содержащего паклитаксел. Препарат позволяющий сдерживать размножение гладкомышечных клеток в ответ на прямой контакт металлической конструкции и стенки сосуда. При этом проведена очень большая работа по формированию компонентов этого раствора, основой которого стал поликапролактон. Проведено изучение механических, физико-химических свойств изготовленной конструкции, доказана ее «безвредность» для организма. Показано, что материал, покрывающий металлический стент, обеспечивает «двухфазную кинетику высвобождения паклитаксела с длительной второй фазой». Разработана технология изготовления нового стента, отработана в эксперименте на животных техника его проведения и установки. Доказана в эксперименте высокая проходимость стентов с предлагаемым покрытием, минимальная реакция клеток сосудистой стенки на пребывание таких стентов в артериальном сосудистом русле по крайней мере в течение 6 месяцев.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Проведена тщательная и объемная работа по получению и успешному созданию специального покрытия сосудистых стентов. В итоге полученные материалы показали свою эффективность при использовании их в течение корректно продуманных и выполненных экспериментов. Полученные результаты подвергнуты статической обработке. Итоги работы представлены на нескольких международных конференциях.

Опубликовано 4 статьи в отечественных и зарубежных журналах, рекомендованных ВАК. Имеется патент на «Способ получения микроволокнутого материала высвобождающего лекарственное средство», зарегистрированный 10.10.2018 г. Таким образом, достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации очевидна. Автореферат отражает суть диссертации.

Объем, структура и содержание диссертации

Диссертация Кузнецова К.А. построена традиционна, изложена на 125 страницах машинописного текста.

Глава I. Общие сведения о проблеме рестеноза, характеристика препаратов Обзор литературы.

В обзоре литературы подробно рассмотрены вопросы распространения сердечно-сосудистых заболеваний, значение для лечения артериальных поражений стентирования как метода, который широко вошел в практику в течение последних десятилетий. Показано, что «обычные» стенты нередко ведут к повторному сужению расширенного участка из-за реакции ткани на металлическую конструкцию. В этой связи остро стоит вопрос о покрытии стентов препаратами, снижающими или тормозящими эти реакции сосудистой стенки. Прежде всего паклитаксел или лимусы. Но важно не только наличие этих препаратов, но и дозированность их выхода в сосудистое русло. Последнее определяется характером «смеси», в которую включен цитостатик. Автор полагает, основываясь на данных литературы, что специальные полимерные покрытия стентов, изготовленные электроспиннингом могут решить проблему рестеноза стентов, установленных в сосудистое русло.

Глава II. Материалы и методы исследования.

Для выполнения исследования четко продуман и представлен его дизайн. Последний состоял из протокола «изготовления лекарственного покрытия», оценки его физико-химических свойств, определения кинетики высвобождения паклитаксела из лекарственного покрытия, изготовления стентов с «лекарственно наполненным покрытием».

В итоге получены методом электроспиннинга матриксы из поликапролактона с человеческим сывороточным альбумином, паклитакселом и диметилсульфоксидом. Эти матриксы имели удовлетворительную механическую прочность и пористость. Специальным образом достигнута возможность короткого а затем и длительного высвобождения паклитаксела из матрикса. Доза паклитаксела в первые дни после установки должны была позволить замедлить пролиферацию активированных клеток, высокая концентрация компенсировать диффузию препарата через артериальную стенку. Было показано, что изготовленные электроспиннингом 3D матриксы из поликапролактона с человеческим сывороточным альбумином обладали гемо- и биосовместимостью. Матрикс не вызывал гемолиза, не связывался с форменными элементами крови.

Глава III. Результаты исследования.

В этой главе продолжена многосторонняя оценка качества и эффективности разрабатываемого покрытия голометаллического стента. Показаны его механические свойства, исследована микроструктура. По данным электронной микроскопии инкубация матриц в физиологическом растворе в течение 27 сут. не влияет на структуру из чистого поликапролактона, поликапролактона с человеческим сывороточным альбумином и поликапролактона с 6 % диметилсульфоксидом, что совпадало с показанной ранее стабильностью матрикса из поликапролактона в течение 12-24 месяцев.

Изучен такой важный вопрос как высвобождение паклитаксела из матриц. Последнее, полученное в присутствии человеческого сывороточного альбумина, имеет выраженную двухфазную кинетику перехода паклитаксела в раствор, что принципиально в лечебном процессе. Важно, что токсичность паклитаксела против клеток HeZa (стандартная проба) совпадала с литературными данными. Отработаны особенности изготовления стента с необходимым покрытием, оценены возможности его (стента) дистанционной доставки. Эффективность технологии изготовления стентов, их направленный эффект, исследованы в 36 опытах на кроликах.

Сравнивали течение дел после установки в подвздошные артерии животным голометаллических стентов (n=18) и стентов с лекарственным покрытием (n=18). Сроки наблюдения 1,3 и 6 месяцев (по 6 животных в каждой группе). Все стенты оказались проходимы и располагались в местах доставки без смещения.

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 «наблюдалось образование плотного тонкого тканевого слоя», практически не препятствующего кровотоку.

Глава IV. Обсуждение полученных результатов

Еще раз отмечено, что одной из причин рестеноза стентированного участка сосуда является разрастание поврежденных участков сосудистой стенки. Использование «лекарственно наполненных стентов» по сравнению с голометаллическими безусловно перспективно. Автор с успехом применил для этого электроспиннинг с раствором поликапролактона, человеческого сывороточного альбумина, паклитаксела с диметилсульфоксидом в гексофторизопропаноле. Для особо эффективного воздействия на клеточные элементы сосуда в зоне расположения стента необходимо, чтобы высвобождение лекарств из покрытых стентов, носило двухфазный характер с «активным» в начале «выбросом» цитостатика и медленным в последующем. Этого и удалось добиться автору. Как было установлено в опытах лекарственно наполненное покрытие не влияло негативно на клетки крови, не вызывало гемолиз и т.п.

В эксперименте (36 опытов) показано, что установленные стенты не меняли позицию, по крайней мере в течение 6 мес., не вызывали повреждения стенки подвздошной артерии у кроликов, реакции биологического отторжения не было. Все зоны расположения стентов были проходимы, минимальными оказались изменения просвета в местах, где располагались стенты с лекарственно наполненным покрытием, изготовленные методом

электроспиннинга. Очевидно, что исследование стентов с лекарственно наполненным покрытием необходимо продолжить и более полно исследовать функции стентированного сегмента артерии при длительном наблюдении для точной оценки эффективности обсуждаемых стентов.

Таким образом, диссертация К.А. Кузнецова представляет собой интересное и перспективное исследование, посвященное технологии изготовления специальных баллонорасширяемых сосудистых стентов, позволяющих предупреждать негативную реакцию клеток сосудистой стенки в ответ на наличие в просвете сосуда инородного тела.

Проблема чрезвычайно важна из-за особо высокой распространенности заболевания сосудов (главным образом атеросклероза), очень широкого использования для лечения стентов и относительно нередкого повторного сужения или окклюзии в ответ на стентирование. Для уменьшения негативной реакции на металлическую конструкцию автор использует так называемое «лекарственно наполненное покрытие» с помощью электроспиннинга. Состав покрытия сложен, рассчитан на временную изоляцию металлической основы стента с помощью поликапролактона и содержит кроме крайне необходимых элементов паклитаксел. Препарат, тормозящий размножение гладкомышечных клеток, в ответ на голометаллический стент.

Для того чтобы разработать названную технологию потребовалось провести множество исследований по подбору наиболее полезных и наименее опасных для организма животных составляющих лекарственно наполненного покрытия стентов. В результате поставленную задачу удалось решить наилучшим образом, по крайней мере на уровне экспериментальном. Оригинально изготовленные стенты прекрасно «вели» себя (были проходимы) до полугода во всех опытах, демонстрируя при этом эффективность «лекарственно наполненного покрытия», нанесенного с помощью электроспиннинга.

Очевидно, что это - определенный раздел исследования и оно будет продолжено, как свидетельствует и сам автор, ибо в дальнейшем необходимы большие сроки наблюдения и другие экспериментальные модели.

Но уже сделанное можно считать на данном этапе законченным исследованием, имеющим перспективу. Диссертация написано хорошим языком, легко читается, логично построена, четко и понятно иллюстрирована.

У оппонента имеется несколько вопросов к автору.

Первое. Как можно представить себе «будущее» зоны расположения стента после деградации полимера его (стент) покрывающего? Не станет ли это опять местом, где снова активно начнет реализоваться реакция клеток на металлическую конструкцию? Или через какие сроки, предположительно, этого уже не следует опасаться? Второе. Полимер, которым покрыт стент, постепенно деградирует и было бы важно оценить клеточную реакцию в течение всего периода его резорбции. Почему-то об этом в диссертации ни слова?

Очевидно, что эти замечания не принципиальны и не умоляют ценности работы.

Диссертация К.А. Кузнецова посвящена актуальной проблеме: разработке технологии оригинальных баллонорасширяющих стентов. Стентов, которые позволили бы серьезно улучшить исходы лечения огромного числа больных страдающих, прежде всего от атеросклеротического поражения жизненно важных сосудов. Учитывая масштабы распространения таких поражений важность и пользу этой работы не возможно преувеличить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

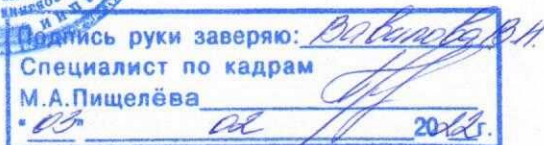
Диссертация Кузнецова Константина Анатольевича на тему «Разработка технологии изготовления проникаемого мембранного покрытия баллонорасширяемых сосудистых стентов», является завершённой самостоятельной научно-квалификационной работой, которая содержит решение важной научно-практической задачи современной сердечно-сосудистой хирургии. Автором на экспериментальном уровне разработана технология специального мембранного покрытия сосудистых стентов, что позволяет в течение длительного времени после стентирования сохранять неизменным просвет расширенного металлической конструкцией сосуда. Названный эффект доказан в 6-месячных экспериментах и предполагается быть исследованным в более поздние сроки. По своей актуальности, новизне, объёму и уровню, научной и практической значимости диссертация К.А. Кузнецова полностью соответствует критериям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 "О порядке присуждения ученых степеней" (с изменениями и дополнениями), а ее автор заслуживает искомой степени кандидата мед наук по специальностям 3.1.15 сердечно-сосудистая хирургия, 03.03.04- клеточная биология, цитология, гистология.

официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВО ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова



В.Н. Вавилов

26.01.2022г.



Подпись В.Н.Вавилова заверяю