

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры хирургии факультетской ГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Валерия Николаевича Вавилова на диссертацию Александра Александровича Гостева на тему «Исследование биосовместимости и биостабильности синтетических сосудистых протезов, изготовленных методом электроспиннинга из полиуретана»

Актуальность темы диссертации

Пожалуй, одна из особенно востребованных проблем сосудистой хирургии в последние года – дефицит сосудов малого диаметра. Сосудов, диаметр которых составляет 4-5 мм и менее, сосудов, нехватка которых имеет место при операциях у коронарных больных, больных с поражением сосудов бедра и голени, при создании доступа для гемодиализа, при сосудистых реконструкциях у детей и т.д. и т.п. Работы по созданию «малых сосудов», исследованию их достоинства и недостатков, изучению их свойств в эксперименте и даже в клинической практике появляются в специальной литературе постоянно, в течение всего того времени, что в хирургии существует такой раздел, как хирургия сосудов. Для замещения дефицитного аутоматериала используют консервированные сосуды человека и животного, децеллюляризованные артерии (вены), специальным образом «выращиваемые» сосуды, сосуды, изготавливаемые из стабильных и резорбируемых полимеров. Но, несмотря на обилие исследований и публикаций, до сих пор получить искусственный сосуд, удовлетворяющий клиническим требованиям не удается. Настоящее исследование это еще одна обоснованная попытка, на базе известного полимера (полиуретана) разработать, используя современную технологию, сосудистый протез малого диаметра, который можно было бы рекомендовать для внедрения в клиническую практику. Задача, как ясно из вышесказанного, важная, нужная и актуальная.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Разработана технология изготовления с помощью электроспиннинга сосудов малого диаметра на основе полиуретана, при этом для улучшения биологических и эксплуатационных свойств сосудистых протезов в состав полимера обоснованно введены желатин и бивалирудин. В специальных исследованиях доказано, что созданный материал

обладает высокой прочностью, не проницаем для крови, «не режется» при проведении через него иглы и нити. Установлено также, что полиуретан в комбинации с желатином и бивалирудином нетоксичен, гемосовместим, поддерживает адгезию эндотелиоцитов, и не препятствует их пролиферации. В экспериментах на животных (крысы), созданные сосудистые протезы при замещении ими участка брюшной аорты, демонстрировали надежные эксплуатационные свойства. 94,5 % из них оставались проходимыми в течение 6 месяцев, что выгодно отличало их от сосудистых заменителей из политетрафторэтилена (ПТФЕ). Следует отметить, что в работе подтверждена возможность и эффективность метода электроспиннинга как способа изготовления сосудистых протезов, а разработанный протокол их модификации значительно улучшил биологические и физические свойства сосудов малого диаметра из полиуретана.

Достоверность и обоснованность выводов диссертации

Достоверность и обоснованность выводов диссертации базируется на тщательном проведении первой части исследования, в которой изготовлены растворы для электроспиннинга из полиуретана. Получены протезы из этого материала. Проведена большая работа по доказательству адекватности и улучшения физических и биологических свойств полимера, после его модификации. Опыты на животных выполнены корректно. Данные основной серии сопоставлены с контрольной, в которой использован протез из ПТФЕ. При выполнении работы применены современные методики, полученные результаты подвергнуты статистической обработке. Материалы диссертации представлены на международных научных форумах, опубликованы в 6 печатных работах в журналах из перечня ВАК. Имеется патент на изобретение.

Объем, структура и содержание диссертации.

Диссертация А.А. Гостева построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов, методов и результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы.

Глава 1. Протезы сосудов и технологии их изготовления. Современные полиуретаны в сердечно-сосудистой хирургии (обзор литературы).

Автор обращает внимание на актуальность проблемы, которой посвящена диссертация и представляет основные виды сосудистых протезов, используемых в настоящее время. Показывает, что сосудистые заменители малого диаметра, которые отвечали бы требованиям клиники, до сих пор получить не удастся. Отдельно обсуждаются методы изготовления сосудистых протезов, подчеркиваются в этом отношении достоинства электроспиннинга, много места автором уделено полиуретанам, которые могут стать базой для изготовления качественных сосудистых протезов малого диаметра.

Глава 2. Материалы и методы исследования.

Дана очень подробная характеристика материальной и методической части работы, следует отметить, что автору для решения поставленных задач потребовалось очень много действий и исследований, начиная с изготовления протеза малого диаметра из полиуретана, и кончая, многосторонней оценкой его качеств. Здесь и исследование его механических, технологических и биологических свойств, и влияние химического состава протеза на протекающую через него кровь и, наконец, многостороннее изучение «поведения» полиуретанового протеза в сосудистом русле животного. Привлекает внимание оценка проходимости протеза в период наблюдения за животными с помощью дуплексного сканирования, сравнение с протезами из ПТФЕ, и морфологическое исследование через месяцы и полгода после имплантации в аорту животных. Статистическая обработка полученных данных проведена на современной уровне.

Глава 3. Результаты исследования.

Проделан очень большой объем работы по выбору наиболее оптимального протеза из полиуретана. Не указано, к сожалению, общее число поставленных опытов, но, представлены 12 вариантов матриц, имеющих различную концентрацию полиуретана и желатина, и выбраны те, которые имеют наилучшие механические свойства. Последние улучшены с помощью глутарового альдегида. В специальных опытах показано, что эндотелиоциты, фибробласты эффективно прикрепляются к поверхности выбранных матриц и размножаются на ней. В большом числе опытов установлено, что введение в состав полимера желатина и бивалирудина повышает его гемосовместимость и уменьшает тромбогенность. Выделен наилучший вариант матрицы в указанных автором пропорциях материалов ее образующих.

В экспериментальной части работы показано, что исследуемый протез удобен в эксплуатации, герметичен, стенка его эластична. Проприодимость протеза оказалось очень высокой - 94,5 %, при сроках наблюдения за животными 6 месяцев. Этот очень высокий уровень проприодимости особенно выразителен, если сравнивать с таковой (66,6%) в случае использования в параллельных опытах протезов из ПТФЕ. При специальном последующем анализе показано, что линейная скорость кровотока через исследуемый сосудистый протез с течением времени не менялась, если же использовали ПТФЕ протезы, она постепенно увеличивалась, что связано с относительно значимой гиперплазией интимы во втором случае. В протезах из полиуретана через 3 - 6 месяцев после имплантации видели «формирование неинтимального слоя, который соответствует в целом нормальному строению интимы сосуда» (стр. 81). В стенке этих протезов отмечали пылевидную кальцификацию в то время как протезы из ПТФЕ уже через 12 недель содержали кальцификатов в 10 раз больше. В специальных исследованиях показано, что протезы из полиуретана, по крайней мере при сроках наблюдения до 6 месяцев, не подвергаются биодegradации.

Обсуждение. Оно же итоговая часть работы, представляющая «заклучение», подведение итогов выполненного исследования. Показано еще раз, что удалось создать протез малого диаметра из полиуретана, улучшив его эксплуатационные и биологические свойства благодаря введению в его состав желатина и бивалирудина. Достоинства протезов подтверждены в предварительных (доопытных) испытаниях, в течение экспериментов на животных, данными морфологического исследования. По итогам работы, протез, по мнению автора, при дальнейшей апробации может быть предложен как материал возможный для клинического применения.

Выводы, практические рекомендации соответствуют сути работы, и вытекают из ее содержания.

Таким образом, диссертация А.А. Гостева представляет собой интересное, актуальное исследование, посвященное созданию так необходимых на практике сосудистых заменителей малого диаметра. В качестве базового полимера выбран полиуретан; технология с помощью которого протез создан электроспиннинг. Эксплуатационные и биологические свойства протеза улучшены известным образом, подтверждены в экспериментах и при последующем морфологическом исследовании после имплантации в аорту экспериментальных животных. Данные, касающиеся всех этапов работы, свидетельствуют о высоком уровне постановки и проведения исследования, каких либо критических замечаний не вызывают. Диссертация написана

просто, легко читается, хорошо оформлена. Единственный вопрос-предложение, который хотелось бы обсудить с диссертантом, состоит в том, что «на пути переноса» созданного протеза в клинику необходимо исследовать его «поведение» в периферической артериальной позиции, т.е. результаты его имплантации в сонные или бедренные артерии более крупных, чем крысы млекопитающих, и в сроки большие, чем 6 месяцев. Впрочем, нельзя сомневаться, что эти опыты, которые в будущем планирует и сам автор диссертации. Таким образом, вопрос никоим образом не меняет общую положительную оценку представленного диссертационного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Гостева Александра Александровича «Исследование биосовместимости и биостабильности синтетических сосудистых протезов, изготовленных методом электроспиннинга из полиуретана» является законченным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, которое вносит существенный вклад в решение актуальной научно-практической задачи - разработки, изготовления и оценки нового сосудистого протеза малого диаметра. Протеза, появление которого в клинике положительным образом повлияло бы, на ежедневную практику сердечно-сосудистой хирургии.

По своей актуальности, методическому уровню, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа Гостева А.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 Гостев Александр Александрович достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия, 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии факультетской с курсом лапароскопической и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВО ПСПбГМУ им.ак. И.П. Павлова МЗ РФ

В.Вавилов

Вавилов В.Н.

Подпись руки д.м.н., профессора Вавилова Валерия Николаевича заверяю:

Подпись руки заверяю: *Вавилов В.Н.* Дата: *25.03.2017*
Спец. по кадрам *И.И.Иванов*
« 25 » *м.апр.* 2017

