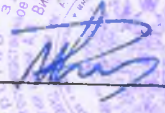


«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр
хирургии имени А.В. Вишневского»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
академик РАН


/ Ревишвили А.Ш.

«14» ноября 2018 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Клабукова Ильи Дмитриевича на тему «Многослойная тканеинженерная конструкция на основе биodeградируемых и биосовместимых материалов для восстановления поврежденных желчных путей», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология (биологические науки)

Актуальность темы выполненной работы

Проблема неосложненного восстановления желчных протоков, поврежденных вследствие интраоперационных травм или развития онкологического процесса, остается нерешенной задачей современной гепатопанкреатобилиарной хирургии, которая связана с созданием и апробацией новых типов хирургических материалов.

Диссертационная работа Клабукова Ильи Дмитриевича на тему «Многослойная тканеинженерная конструкция на основе биodeградируемых и биосовместимых материалов для восстановления поврежденных желчных

путей» посвящена разрешению проблемы создания нового типа композитных конструкций из биосовместимых материалов для восстановительной хирургии желчевыводящих путей. Использование биосовместимых конструкций на основе заселенных клетками биodeградируемых материалов для обеспечения неосложненного восстановления нормального желчеоттока актуально при лечении хирургических больных со стриктурами желчных протоков различного генеза.

Новизна исследования, полученных результатов и выводов

Научная новизна работы состоит в разработке и обосновании дизайна витализированной тканеинженерной конструкции желчного протока и проведении всесторонней оценки его компонентов (волокнистые полимерные материалы, биологически активные соединения и клеточные культуры), что в итоге позволило создать витализированную композитную тканеинженерную конструкцию желчного протока, предназначенную для длительного поддержания нормального желчеотока. Автором проведена оценка физико-механических и биологических свойств нескольких типов биodeградируемых и биосовместимых волокнистых материалов, было установлено, что оптимальными материалами для изготовления каркасов по своим биологическим и физико-механическим свойствам являются поликапролактон и поли(L,D-лактид-со-гликолид). На основе трубчатого многослойного каркаса из отобранных биodeградируемых и биосовместимых волокнистых материалов разработана усовершенствованная тканеинженерная конструкция желчного протока, созданная из материалов с инкорпорированными биологически активными соединениями и двухслойным клеточным покрытием, причем внутренний слой заселен эпителиальными клетками желчного протока, а наружный – мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками костного мозга. Методом эмульсионного электроформования создан многослойный каркас с механическими свойствами, соответствующими свойствам

нативного матрикса желчного протока. Для длительного обеспечения дренажной функции желчного протока впервые использован способ витализации каркаса тканеинженерной конструкции модификацией биосовместимого и биodeградируемого волокнистого поликапролактона с включением в структуру волокон эмульсии с плазмидой, содержащей ген фактора роста эндотелия сосудов (генотерапевтический препарат «Неоваскулген»), и эмульсии с эпидермальным фактором роста (EGF). Методом биосенсорного анализа в режиме реального времени доказана эффективность модификации волокнистого поликапролактона с использованием EGF с целью стимулирования пролиферации клеток. При имплантации волокнистого поликапролактона, модифицированного препаратом «Неоваскулген», отмечена стимуляция васкулогенеза по мере биорезорбции материала. Применение трубчатого каркаса из поликапролактона при моделировании интраоперационной травмы желчного протока свиньи не показало обтурации просвета солями желчных кислот и выраженного воспаления тканей.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Клабукова И.Д. выполнена в рамках проекта «Создание тканеинженерной конструкции на основе биоразлагаемых и биосовместимых материалов с заданными свойствами для воспроизведения многослойных естественных живых структур», реализуемого в Первом МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России. Полученные в работе результаты по созданию биоинженерных хирургических материалов соответствуют задачам Плана мероприятий «Хелснет»

Значимость для науки и практики полученных результатов

В работе на основе трубчатого многослойного каркаса из отобранных биodeградируемых и биосовместимых волокнистых материалов разработана усовершенствованная тканеинженерная конструкция желчного протока, созданная из материалов с инкорпорированными биологически активными

соединениями и двухслойным клеточным покрытием, причем внутренний слой заселен эпителиальными клетками желчного протока, а наружный – мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками костного мозга. Полученные такими методами новые материалы могут найти свое применение в области экспериментальной хирургии для всестороннего изучения патофизиологических эффектов, возникающих при имплантации тканеинженерных конструкций.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций

Представленные в работе результаты и выводы основаны на данных, полученных с использованием современных методов молекулярной и клеточной биологии, в том числе конфокальной и флуоресцентной микроскопии, иммуноферментного анализа, оценки жизнеспособности клеточных культур методами МТТ-теста и оценки клеточного импеданса в реальном времени, гистологии и иммуногистохимии, постановки и проведения хирургического эксперимента, с использованием статистических методов оценки достоверности результатов. Достоверность и обоснованность выводов работы не вызывают сомнений.

Рекомендации по использованию результатов исследования в науке, практике и учебном процессе

Результаты работы Клабукова И.Д. используются в учебном процессе на кафедре госпитальной хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в практической деятельности Отдела передовых клеточных технологий Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Результаты исследования могут быть использованы в работе научных подразделений, занимающихся проблемами доклинического

и клинического использования имплантируемых материалов и клеточных технологий.

Оценка структуры, содержания, соответствия требованиям, предъявляемым к диссертациям

Диссертация написана в классическом стиле. Материал изложен на 205 страницах, иллюстрирован 67 рисунками и 13 таблицами. Структура диссертации представлена введением, четырьмя главами, заключением и списком цитируемой литературы. Список литературы состоит из 395 источников, в том числе 66 на русском языке и 329 на иностранных языках.

Автореферат оформлен в соответствии с современными требованиями и отражает все необходимые разделы выполненной работы. Автореферат написан хорошим литературным языком, принципиальных замечаний по его содержанию нет.

По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 6 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК, и 3 полученных патента.

Тексты автореферата и публикаций автора соответствуют тексту диссертации.

Таким образом, подводя итог анализу диссертационной работы, необходимо отметить ее целостность и последовательность изложения, современность использованных методов исследования, несомненную научную новизну и практическую ценность.

Замечания

В качестве замечания следует отметить большой объем глав «Литературный обзор», «Материалы и методы» и «Обсуждение». Однако эти недостатки не снижают научную ценность работы, а также не носят принципиального характера.

Вопросы

При изучении диссертации возникли следующие вопросы:

1. При каких условиях может быть использована полученная в работе тканеинженерная конструкция для восстановительной хирургии желчных протоков, с учетом необходимости предварительного забора аутологичного клеточного биоматериала у пациента?

2. Считает ли автор достаточным набор из семи требований, предъявляемых к тканеинженерной конструкции в его работе? Поставленные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на оценку диссертации в целом.

Заключение

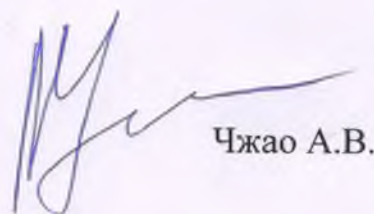
Диссертационная работа Клабукова Ильи Дмитриевича, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 «Патологическая физиология» (биологические науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по созданию биологически и физиологически совместимой тканеинженерной конструкции желчных путей, имеющей существенное значение для биологических и медицинских наук, и в частности для практического решения актуальных задач гепатопанкреатобилиарной хирургии.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенного исследования, практической значимости и методическому уровню диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени

кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология (биологические науки).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании проблемной комиссии по абдоминальной хирургии совместно с сотрудниками отдела перевязочных шовных и полимерных материалов в хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол заседания №13 от «12» ноября 2018 г.

Заместитель директора
ФГБУ "НМИЦ Хирургии
им. А.В. Вишневского" Минздрава России,
д.м.н., профессор



Чжао А.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117997 г. Москва, ул. Большая Серпуховская ул., 27
Телефон: +7 (499) 236-50-60
E-mail: vishnevskogo@ixv.ru
Адрес официального сайта в сети Интернет: <https://www.vishnevskogo.ru/>

Подпись доктора медицинских наук Чжао Алексея Владимировича заверяю.

Ученый секретарь
ФГБУ "НМИЦ Хирургии
им. А.В. Вишневского" Минздрава России,
доктор медицинских наук



Т.Г. Чернова