



МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)

**ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ**

г. Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

«03» 11 2016 г. № 4/10/1208  
На № \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника  
Военно-медицинской академии  
имени С.М. Кирова  
по учебной и научной работе  
доктор медицинских наук профессор  
Б.Н. Котив



«03» 11 2016 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Лаврешина Алексея Владимировича «Тканевая инженерия корня аорты человека методом децеллюляризации», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия, 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

**Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности**

В настоящее время во всем мире наблюдается неуклонный рост количества пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе и с клапанными пороками сердца. Соответственно, растет и количество выполняемых вмешательств по коррекции пороков сердца, поскольку хирургический метод является основным при лечении данной патологии. Важной задачей современной сердечно-сосудистой хирургии является увеличение срока функционирования протеза клапана сердца и качества жизни пациентов, поскольку отдаленные результаты всех используемых в настоящее время хирургических методик характеризуются частым развитием клапан-ассоциированных осложнений и необходимостью в пожизненном применении антикоагулянтной терапии. При этом тяжесть осложнений при развитии дисфункции протезов клапанов сердца, технические трудности, с

которыми приходится столкнуться при выполнении повторных вмешательств, худшие, чем при первичных операциях показатели выживаемости, заставляют искать и внедрять в практику пути оптимизации хирургического лечения этой категории пациентов. Перспективным направлением современной сердечно-сосудистой хирургии является тканевая инженерия клапанов сердца – новый способ изготовления сердечных клапанозаменителей, позволяющий устранить имеющиеся недостатки современных типов искусственных клапанов сердца. Поэтому представленное исследование, которое основано на предложенной автором методике децеллюляризации корня аорты человека, и целью которого является разработка способа получения тканемодифицированного аортального гомографта с применением методов тканевой инженерии, структура и свойства которого были бы близки к нативному корню аорты человека, представляется весьма актуальным.

Диссертационное исследование Лаврешина Алексея Владимировича является научным трудом, выполненным по плану научных исследований ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа представляет первое исследование в России, посвященное тканевой инженерии аортального гомографта, основанное на разработанной автором методике децеллюляризации тканей корня аорты человека. Работа носит фундаментальный характер и базируется на исследовании результатов применения авторской методики получения бесклеточного каркаса клапана аорты, и заселения ее мультипотентными стволовыми клетками человека в динамических условиях.

Принципиальным отличием от работ в этой области является апробация нового эффективного протокола децеллюляризации аортальных гомографтов

и комплексная оценка биомеханических и морфологических свойств, полученных по разработанному методу децеллюляризации графтов в сравнении с нативным корнем аорты. Другим важным отличием стала оценка степени влияния разработанного протокола децеллюляризации на возможность рецеллюляризации мультипотентными стволовыми клетками человека.

В результате научного исследования разработан новый оригинальный биореактор для рецеллюляризации корня аорты. Автором определены оптимальные условия заселения и культивирования мультипотентных стволовых клеток на бесклеточной матрице корня аорты в условиях разработанного биореактора. Таким образом, автором исследования доказана эффективность предложенной методики тканевой инженерии корня аорты человека.

#### **Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов**

Автором исследования показано, что полученная бесклеточная матрица может быть успешно использована для дальнейшего заселения аутологичными стволовыми клетками реципиента в условиях проточного биореактора. В дальнейшем, подобного рода модифицированные графты могут быть использованы для более эффективного хирургического лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе у детей. Протезы клапанов сердца, созданные по разрабатываемому методу, могут быть использованы в ходе таких операций, как протезирование аортального клапана, протезирование восходящей аорты клапаносодержащим кондуитом, операции Росса.

Результаты настоящей работы могут служить основой для проведения дальнейших преклинических исследований в области разработки нового вида тканемодифицированных заменителей клапанов сердца, соединяющих в себе преимущества существующих в настоящее время механических и биологических протезов.

Диссертационная работа основана на проведенных в достаточном количестве воспроизводимых экспериментов (более 50 образцов) с использованием современных методов исследования и проведена на высоком научно-методическом уровне. Основные положения работы объективны, достоверны и обоснованы материалами диссертации. Выводы вытекают из поставленных задач и полностью соответствуют полученным результатам.

Практическое значение работы очевидно, логично следует из содержания диссертации и определяется конкретными путями для ее реализации на практике. Разработанный биореактор является устройством, с помощью которого возможна реализация схожих задач другими исследователями. Воспроизводимость описанной методики создает предпосылки для дальнейшего развития этой новой и привлекательной отрасли сердечно-сосудистой хирургии.

### **Структура и содержание работы**

Диссертация А.В. Лаврешина построена по традиционному типу, изложена грамотным, научным языком, богато иллюстрирована, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, анализа результатов исследования, обсуждения, выводов, списка литературы. Диссертационная работа напечатана на 108 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 рисунками и 3 таблицами. Список литературы включает 176 источников, в числе которых 8 отечественных и 168 зарубежных.

Актуальность темы исследования закономерно вытекает из проблемных аспектов, выделенных в литературном обзоре.

Цель работы носит конкретный характер и направлена на улучшение результатов хирургического лечения пациентов с пороками клапанов сердца.

Задачи, поставленные в исследовании, четко определяют границы и сферу научного поиска, и имеют логическую связь с нерешенными проблемами хирургического лечения больных с врожденными и приобретенными клапанными пороками сердца.

Основные положения, выносимые на защиту, определяют научную значимость диссертационного исследования.

Практическая значимость исследования заключается в том, что результаты проведенной работы могут служить основой для дальнейшего поиска способа производства оптимального типа тканеинженерных клапанозаменителей, что особенно актуально для детской кардиохирургии.

Глава 1 посвящена обзору литературы по теме диссертации и дает целостное представление о существующих методах тканевой инженерии клапанов сердца, состоянии этой отрасли науки в настоящее время и степени ее трансляции на практику. Соискатель подробно анализирует основные направления этой методики, положительные и отрицательные аспекты каждого направления, отмечает те проблемы, которые еще не нашли своего разрешения, и на основании этих данных формулирует вопросы исследовательского характера, решение которых необходимо для решения задач диссертации.

Глава 2 посвящена описанию методов исследования, примененным в процессе реализации дизайна исследования. Характеристика полученного тканемодифицированного кондуита построена на комплексной оценке его морфологических, биомеханических свойств и потенциала к ревитализации с помощью стволовых клеток человека по предложенной автором методике заселения клетками в динамических условиях.

В третьей главе приведены результаты проведенных исследований и испытаний. Подробно проанализированы свойства полученной тканеинженерной конструкции, а также возможности роста МСК на ее поверхности в разных условиях. Данный раздел написан продуманно, логично, последовательно, прослеживается взаимосвязь результатов проведенных исследований с поставленными задачами.

В главе «Обсуждение» автор обобщает, анализирует полученные данные, обосновывает основные положения диссертации, подводя, таким образом, итог проведенной работы. Полученные результаты представлены в свете имеющихся литературных данных по тканевой инженерии аортального клапана, предложенная автором методика динамического заселения бесклеточной матрицы корня аорты человека подробно и тщательно проанализирована.

Достоверность полученных результатов подтверждена репрезентативным количеством проведенных экспериментов, применением современных методов морфологического анализа, анализа биомеханических свойств и методов математической статистики, принятыми в современной медицинской науке. Наглядность материала и логичность изложения делает работу достаточно воспроизводимой. Не вызывают принципиальных возражений выводы, они в достаточной степени обоснованы, логичны и вытекают из содержания диссертации.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, также написан грамотным, научным языком, отражает все этапы проведенного исследования.

Выводы вытекают из фактического материала. Основные результаты работы изложены в 10 печатных работах, 5 из которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования результатов диссертационных исследований.

Тема и содержание диссертационной работы Лаврешина Алексея Владимировича, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствуют паспорту научных специальностей: 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия; 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертации внедрены в лекции и практические занятия по клинической кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО “Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47 (сайт: szgmu.ru, телефон (812) 303-50-00) и ФГБУ “Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 (сайт:almazovcentre.ru, телефон (812) 702-37-49).

Полученные результаты диссертационной работы могут быть активно использованы при разработке тканемодифицированных клапанозаменителей для хирургического лечения больных с клапанными пороками сердца в специализированных научно-исследовательских центрах, имеющих в своем составе исследовательские лаборатории, операционные для животных и отделения сердечно-сосудистой и рентгеноэндоваскулярной хирургии, а также в учебном процессе высших учебных медицинских заведений, осуществляющих послевузовскую (последипломную) подготовку врачей-специалистов по циклам профессиональной переподготовки и повышения квалификации по дисциплине сердечно-сосудистая хирургия.

### **Замечания к работе**

В ходе ознакомления и изучения разделов диссертационной работы к автору возникли следующие замечания и вопросы:

1. В автореферате и диссертации встречаются единичные опечатки и стилистические неточности.
2. Каковы сроки хранения тканемодифицированных клапаносодержащих кондуитов, полученных по разработанной автором методике?

3. Какие дополнительные методы оценки наличия донорских клеток и клеточного дебриса в матриксе клапана после процесса децеллюляризации существуют и насколько оправдано их применение в условиях настоящего исследования?

Сделанные замечания и пожелания не принципиальны и не отражаются на положительной оценке представленной работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Лаврешина Алексея Владимировича «Тканевая инженерия корня аорты человека», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия; 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, является самостоятельной законченной научной квалификационной работой, с обоснованием новизны научных положений, в которой на основании выполненных автором исследований разработан способ получения тканемодифицированного корня аорты человека с применением метода децеллюляризации, обладающего близкими к нативному корню аорты структурой и свойствами. Таким образом поставленная перед автором научная задача решена полностью.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, отражена значимость полученных автором диссертации результатов для развития сердечно-сосудистой хирургии, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальностям: 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия; 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Отзыв обсужден и одобрен на межкафедральном заседании 1-ой кафедры (хирургии усовершенствования врачей) и кафедры гистологии с курсом эмбриологии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академии имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, протокол заседания № 27 от «14» октября 2016 года.

Заведующий 1-й кафедрой (хирургии усовершенствования врачей)  
Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова  
Академик Российской Академии Наук, доктор медицинских наук профессор  
Хубулава Геннадий Григорьевич  
«14» октябрь 2016 г. 

Заведующая кафедрой гистологии с курсом эмбриологии  
Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова  
Доктор медицинских наук профессор  
Одинцова Ирина Алексеевна  
«14» октябрь 2016 г. 

Подписи Хубулавы Г.Г. и Одинцовой И.А., заверяю.

Начальник отдела кадров  
Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова  
Гусев Дмитрий Евгеньевич



«14» октябрь 2016 г.