

## **О Т З Ы В**

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Хубулава Геннадия Григорьевича на диссертационную работу Насрединова Артёма Сергеевича: «Тканевая инженерия кровеносных сосудов малого калибра на основе децеллюляризованной артерии пуповины человека», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия; 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

### **Актуальность темы исследования**

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются лидирующими в танатологическом профиле в нашей стране на протяжении многих десятилетий. До 24% смертности среди взрослой популяции приходится на инфаркт миокарда. Поэтому самой распространенной операцией в кардиохирургических стационарах является аортокоронарное шунтирование.

При операциях коронарного шунтирования в качестве сосудистых трансплантатов в подавляющем большинстве случаев используются аутоартерии (внутренняя грудная артерия, лучевая артерия) и большая подкожная вена. Более приемлемые результаты дает использование аутоартериальных графтов, чем аутовенозных. Однако, практика последних лет показывает, что существует в ряде случаев дефицит как одних, так и других аутографтов в силу различных причин (генерализованный атеросклероз, заболевания вен, предшествующие флебэктомии и др.). Адекватной альтернативы аутологичным сосудам пока не найдено, несмотря на продолжающийся поиск. Применение синтетических протезов диаметром менее 6 мм ограничено их низкой проходимостью в отдаленном периоде. Тканевая инженерия представляет собой новую область науки, позволяющей воссоздавать ткани и органы со свойствами нативных. Поэтому создание тканеинженерного кровеносного сосуда малого калибра со свойствами

нормальных артерий, взяв за основу артерию пуповины человека, является весьма актуальным исследованием.

Применение подобных сосудов в реконструктивной сердечно-сосудистой хирургии могло бы решить проблему нехватки аутоматериала, сократило бы время операции и исключило бы операционную травму, связанную с забором аутососудов. Кроме того, малое количество отечественных работ, посвященных разработке тканеинженерных сосудов малого калибра, определяют высокую актуальность данного диссертационного исследования, которое имеет большой научный интерес и практический потенциал.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

В работе показана возможность создания тканеинженерного кровеносного сосуда на основе артерии пуповины человека. Для исключения проблем совместимости артерия пуповины была предварительно специальным образом обработана, лишена клеточного материала, что позволило создать соединительно-тканый каркас будущего сосуда, состоящий в основном из структурных неиммуногенных белков. На оригинальный способ децеллюляризации артерий пуповины автором получен патент РФ на изобретение №2504334. В ходе исследования установлено, что этот матрикс не только сохраняет механические свойства, но и пригоден для последующего заселения клетками реципиента. Морфологические и механические свойства полученных децеллюляризованных матриксов артерий, которые легли в основу создания тканеинженерных кровеносных сосудов, были впервые всесторонне изучены. Автором разработана методика посева мезенхимных стволовых клеток на децеллюляризованные артерии пуповины, определена оптимальная плотность посева и необходимая длительность их культивирования *in vitro* в проточном биореакторе оригинальной конструкции. Достоверно доказано, что проходимость полученных тканеинженерных кровеносных сосудов в экспериментах *in vivo* выше, чем у незасеянных децеллюляризованных артерий. Это подтверждает необходимость предварительного засева



клеточного субстрата на матрикс и предварительное культивирование засеянного графта в биореакторе перед имплантацией. Автором получены новые сведения о появлении в тканеинженерном сосуде *in vivo* дифференцированных клеток нормальной сосудистой стенки.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

На основании проведенных исследований установлено, что механические свойства децеллюляризованных артерий пуповины не меняются при их длительном хранении. Это не только облегчило автору работу с материалом, но и при трансляции результатов исследования в клиническую практику, создав запас неиммуногенных матриксов, позволит сократить время на создание готового к использованию тканеинженерного сосуда.

Разработаны оригинальные методики децеллюляризации артерий пуповины человека, посева клеток на них и прекультивирование в проточном биореакторе, использование которого улучшает результаты рецеллюляризации.

Полученные в ходе диссертационной работы результаты позволяют говорить о возможности создания новых кровеносных сосудов малого калибра, которые по своим достоинствам приближаются к естественным и значительно превосходят искусственные. В дальнейшем они могут быть использованы при таких операциях как аорто-коронарное шунтирование, реваскуляризация артерий нижних конечностей, создание артериовенозных фистул для гемодиализа.

### **Достоверность и обоснованность результатов исследования**

Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, вытекают из изложенного материала и полностью ему соответствуют. Степень обоснованности обусловлена: конкретно поставленной целью и задачами исследования, достаточным объемом проведенных исследований на каждом этапе работы, высоким уровнем современных методик анализа, в том числе

морфологического, а также использованием адекватных методов статистической обработки полученных данных.

### **Оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертация оформлена в традиционном стиле, согласно всем предъявляемым требованиям, отличается высоким качеством и аккуратностью оформления, написана четко и логично простым, доступным и в то же время грамотным научным языком. Анализ полученных данных и их обсуждение автор проводит как по ходу изложения материала, так и в отдельной главе диссертации, что облегчает понимание сути и итогов проведенного автором исследования.

Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы.

Диссертация изложена на 114 страницах, наглядно иллюстрирована 44 рисунками и содержит 3 таблицы. Заключение, выводы и практические рекомендации вытекают из изложенного материала и полностью ему соответствуют. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из которых 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, получен 1 патент РФ на изобретение.

Автореферат и научные публикации по теме работы в полной мере отражают содержание диссертации.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводы работы**

В целом, диссертационное исследование Насрединова А.С. оставляет благоприятное впечатление и, несомненно, вносит значительный вклад в расширение имеющихся представлений о возможностях тканевой инженерии в области создания заменителей кровеносных сосудов. Однако результаты пока не могут быть напрямую транслированы в клиническую практику.



Необходимы дополнительные исследования, в том числе с более длительным сроком наблюдения в эксперименте, а также испытания на крупных лабораторных животных. Дальнейшее изучение полученных протезов кровеносных сосудов малого калибра может быть полезным для развития сердечно-сосудистой хирургии.

Принципиальных замечаний нет. В порядке дискуссии и обсуждения работы хотелось бы получить от автора ответ на следующие вопросы:

1. Существуют ли уже сейчас тканеинженерные кровеносные сосуды, разрешенные к клиническому применению?

2. Какие есть недостатки и ограничения использования тканеинженерных кровеносных сосудов?

3. Огорчает то, что диссертант в списке литературных источников приводит лишь 13 отечественных работ, хотя по этому вопросу есть публикации в отечественной периодической печати.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Насрединова Артёма Сергеевича на тему «Тканевая инженерия кровеносных сосудов малого калибра на основе децеллюляризованной артерии пуповины человека», представленная к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия и 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора Вавилова Валерия Николаевича и доктора медицинских наук Анисимова Сергея Владимировича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для сердечно-сосудистой хирургии – создание протеза кровеносного сосуда малого калибра методами тканевой инженерии на основе децеллюляризованной артерии пуповины человека.

