

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора технических наук Легоньковой Ольги Александровны на диссертационную работу Звягиной Алены Игоревны «Роль структурных повреждений внеклеточного матрикса в инициации асептического кальциноза химически стабилизированных биоматериалов на основе ксеноперикарда», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Актуальность выполненной работы

Диссертационная работа Звягиной Алены Игоревны посвящена изучению развития асептического кальциноза вследствие возникновения структурных повреждений внеклеточного матрикса химически стабилизированных ксеноперикардальных биоматериалов в ходе предимплантационной обработки.

Учитывая приведенные данные Национальной медицинской библиотеки, опубликованные в 2022 году, о том, что ежегодно во всём мире проводится более 290 тысяч операций по замене сердечных клапанов, а к 2050 году прогнозируется увеличение до 850 тысяч, и то количество опубликованных литературных источников по данной теме, несомненно, актуальность выполненной работы высока.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Ключевой проблемой, на решение которой, направлена работа Звягиной А.И., явилось изучение влияния способа предимплантационной обработки на структурные изменения внеклеточного матрикса химически стабилизированных ксеноперикардальных биоматериалов, и, как следствие, процессы активного и пассивного асептического кальциноза. На основании полученных экспериментальных данных была поставлена цель разработать матрикс-сберегающий способ получения химически стабилизированных ксеноперикардальных биоматериалов, обеспечивающий подавление развития асептического кальциноза.

В работе показано, что высокая токсичность глутарового альдегида может задерживать кальцификацию, ингибируя развития кальциноза на ранних сроках имплантации. В то же время, несмотря на такую задержку, кальцификация поврежденных материалов происходит на более поздних сроках имплантации.

Интенсивность развития процессов асептического кальциноза как по активному, так и по пассивному механизму зависит от степени сохранности внеклеточного матрикса химически стабилизированных ксеноперикардальных биоматериалов. Оба механизма взаимосвязаны, образуя замкнутую последовательность событий, взаимно усиливающих друг друга и кальцификацию материалов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научной и практической значимостью результатов работы Звягиной А.И. может явиться научно-методический подход к решению проблемы возникновения кальциноза за счет изменения свойств внеклеточного матрикса химически стабилизированных ксеноперикардальных биоматериалов в ходе предимплантационной обработки, который должен быть использован в преподавании ряда обучающих дисциплин по специальностям трансплантология и искусственные органы, биотехнология и тканевая инженерия.

Диссертационное исследование Звягиной А.И. носит как теоретическую, так и прикладную направленность и представляет перспективу для дальнейших научных исследований.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность выводов автора и достоверность результатов работы не вызывают сомнений, поскольку подтверждаются статистическим анализом и фундаментальными исследованиями в области клеточной биологии, биохимии и биофизики. Были применены такие современные методы, как: сканирующая электронная микроскопия, дифференциальный

гистохимический анализ, методы оценки динамики численности популяции клеток, включающих проточную цитофлуориметрию и адсорбционную спектроскопию. Исследования проведены в достаточном объеме.

Тщательная проработка экспериментальных данных была проведена с помощью некоммерческого программного обеспечения ImageJ. Для статистического анализа результатов использовали односторонний ANOVA. Корреляцию между изучаемыми переменными оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическая обработка данных производилась с использованием Python 3 (вер. 3.10.10) в среде разработки Spyder (v. 5.4.1) с библиотеками Pandas (v. 1.5.2), Numpy (v.1.24.2) и Scipy (v. 1.5.2) и Scipy (v. 1.5.2). 1.10.0).

Оформление диссертации и оценка ее содержания

Диссертационная работа Звягиной А.И. изложена на 150 страницах, содержит 38 рисунков и 10 таблиц. Список цитируемой литературы включает 346 источников. Работа изложена в традиционном стиле: введение, обзор литературы (глава 1), материалы и методы (глава 2), результаты и обсуждение (глава 3), заключение, выводы, практические рекомендации, список условных сокращений и литературы.

Во введении отражена актуальность исследования, новизна и практическая значимость, сформулированы положения, выносимые на защиту, и содержится 4 задачи, соответствующих поставленной цели.

В разделе «Обзор литературы» автор детально анализирует опубликованные литературные источники по теме диссертационного исследования: виды применяемых биопротезов и сшивающих агентов, механизмы развития кальциноза, причины возникновения повреждений матрикса биоматериалов в процессах децеллюляризации и делипидизации. Далее автор делает вывод о целесообразности работы над матрикс-сберегающими технологиями предимплантационных процессов, подразумевая химическую обработку бычьего перикарда здоровых половозрелых животных.

В разделе «Материалы и методы» представлены методы, используемые в ходе выполнения диссертационной работы и упомянутые выше в данном отзыве. В качестве контрольных материалов использовались створки коммерческих биопротезов: перикардиальный клапан «БиоЛАБ-КС» (ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева», Москва, Россия), аортальный перикардиальный клапан «PERIMOUNT» (Edwards Lifesciences, Калифорния, США), митральный перикардиальный клапан «PERIMOUNT Plus» (Edwards Lifesciences, Калифорния, США), биологический протез аортального клапана ТиАра (НеоКор, Кемерово, Россия).

В разделе «Результаты и обсуждения» приводятся результаты диссертационной работы: исследования структурных изменений в зависимости от способа предимплантационной обработки, влияния структурных изменений внеклеточного матрикса на инициацию процессов активного и пассивного асептического кальциноза.

Диссертационная работа Звягиной А.И. заканчивается заключением, выводами, практическими рекомендациями, списком литературы.

Диссертационная работа Звягиной А.И. написана без грамматических неточностей, хорошим научным языком. Принципиальных замечаний по существу работы и оформлению диссертации нет.

Вопросы и замечания

1. Работая над литературным обзором, автор проработал большое количество зарубежных источников - 339, и только 7 – отечественных. Нет ссылок на работы российских ученых, в частности, интересны работы Севастьянова В.И. в области химико-ферментативной обработки. 2. Квалификационная работа завершается рекомендацией «... использовать исключительно матрикс-сберегающие методы предимплантационной обработки химически стабилизированных биоматериалов...», однако, нет нигде по тексту сравнения с методами, принятыми и используемыми в нормативных документах Российской Федерации.

2. В работе заявлено, стр. 60, что будет оценен вклад повреждающего воздействия растворов хранения на структуру внеклеточного матрикса, однако в выводах результаты это исследования не приведены.

3. В работе заявлено, что используются контрольные образцы (перикардиальный клапан «БиоЛАБ-КС», аортальный перикардиальный клапан «PERIMOUNT, митральный перикардиальный клапан «PERIMOUNT Plus», биологический протез аортального клапана ТиАра), однако результаты, обсуждения, выводы по данным образцам в сравнении не представлены.

4. Пункт 3.3.2 диссертационной работы «Результаты корреляционного анализа склонности химически стабилизированных ксеноперикардиальных биоматериалов к пассивному кальцинозу в зависимости от способа предимплантационной обработки» следовало бы изложить в литературном обзоре, поскольку результаты собственных исследований не содержит.

5. Хотелось бы уточнить, в чем заключается вклад приведенных исследований в общий механизм патогенеза кальцификации биопротезов клапанов сердца.

6. Пункт 3.4 «Разработка способа предотвращения асептического кальциноза химически стабилизированных ксеноперикардиальных биоматериалов» содержит утверждение об одном матрикс-сберегающем способе предимплантационной обработки, а разделе «Научная новизна» написано: «В работе представлены авторские методы матрикс-сберегающих предимплантационных обработок химически стабилизированных ксеноперикардиальных биоматериалов и показано, что использование мягких методов, обеспечивающих максимальное сохранение интактности внеклеточного матрикса...» (т.е. во множественном числе). Необходимо уточнение.

Поставленные замечания и вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на оценку диссертации в целом. Принципиальных вопросов и замечаний по содержанию и изложению работы не возникло.

Подтверждение опубликований основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты работы были представлены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях. Результаты диссертационного исследования изложены в 19 научных работах, из них 2 статьи опубликованы в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание степени кандидата наук; 4 статьи — в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных. Получен патент РФ.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, предъявляемым к авторефератам, отражает суть и полноту диссертационного исследования. Принципиальных замечаний нет.

Заключение

Диссертационная работа Звягиной А. И. «Роль структурных повреждений внеклеточного матрикса в инициации асептического кальциноза химически стабилизированных биоматериалов на основе ксеноперикарда», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.14 трансплантология и искусственные органы, является законченной научно-квалификационной работой, вносящий вклад в решение важной задачи, имеющей большое значение для трансплантологии и искусственных органов, а именно, предимплантационной обработке внеклеточного матрикса.

По своей актуальности, научной новизне и практическому значению диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук согласно требованиям п. 17 «Положения присуждении ученых степеней в

федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, утвержденным Приказом директора от 12.02.2021 г. № 70/8, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук и соответствует специальности: 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы, а сам автор Звягина А.И. достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Заведующая Отделом перевязочных,
шовных и полимерных материалов в
хирургии, Руководитель Испытательного
центра ФГБУ «НМИЦ хирургии
Им. А.В.Вишневого» Минздрава России, д.т.н.


28.08.2025 г.

Легонькова О.А.

Подпись д.т.н. Легоньковой Ольги Александровны
«ЗАВЕРЯЮ:»

Ученый Секретарь ФГБУ «НМИЦ хирургии
им. А.В. Вишневого» Минздрава России,
доктор медицинских наук



Зеленова О.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневого» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Почтовый адрес: 117997, Москва, Б. Серпуховская, д. 27
Телефон: 8(499) 236-60-35
Электронная почта: legonkova@ixv.ru
Адрес в сети интернет: www.vishnevskogo.ru