

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ДСТИО 001.21,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И
ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационное совета от 18.09.2025 г №6

О присуждении Звягиной Алене Игоревне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Роль структурных повреждений внеклеточного матрикса в инициации асептического кальциноза химически стабилизированных биоматериалов на основе ксеноперикарда» по специальности 3.1.14 - трансплантология и искусственные органы принята к защите 04 июля 2025 года, протокол № 7/к диссертационным советом ДСТИО 001.21, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д.1.

Соискатель Звягина Алена Игоревна, 1994 года рождения, в 2016 году окончила естественно-научный факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации по направлению подготовки «Биология». С 2016 по 2018 гг. обучалась в магистратуре Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пущинский государственный естественно-научный институт» Министерства образования и

науки Российской Федерации по направлению подготовки «Биология». С 2018 по 2022 год обучалась в аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук по направлению подготовки «Биологические науки». С 2016 года работает в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, в настоящее время в должности научного сотрудника Лаборатории биомедицинских технологий.

Диссертация выполнена в Лаборатории биомедицинских технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук.

Научный руководитель: кандидат биологических наук **Фадеева Ирина Сергеевна** – исполняющий обязанности директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук (до 26.04.2025 г. заведующая Лабораторией биомедицинских технологий).

Официальные оппоненты:

Кудрявцева Юлия Александровна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник отдела экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Легонькова Ольга Александровна – доктор технических наук, руководитель отдела перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии, руководитель испытательного центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (г. Москва), в своём **положительном отзыве**, подписанном доктором медицинских наук **Филиным Андреем Валерьевичем**, заведующим отделением пересадки печени Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» указала, что диссертация является актуальной. Исследование причин и механизмов инициации кальциноза ксеноматериалов, в которых нуждается практическая медицина, в частности, сердечно-сосудистая хирургия, а следовательно, и подходов к модификации применяемых протоколов обработки тканей с целью профилактики последующего кальциноза является актуальной научно-практической задачей для трансплантологии и создания искусственных органов. В диссертационном исследовании выявлено значение структурных повреждений внеклеточного матрикса ксеноперикарда для инициации асептического кальциноза химически стабилизированных биоматериалов, предназначенных для сердечно-сосудистой хирургии. При этом автором впервые показано, что в инициации кальцификации принимает участие сывороточный альбумин, связанный с жирными кислотами. Ключевыми и новыми являются предложенный и апробированный автором метод щадящей – матрикс-сберегающей децеллюляризации и делипидизации химически стабилизированных ксеноперикардальных биоматериалов, который позволяет провести предимплантационную обработку биологических тканей способом, значительно снижающим иммуногенности материалов, обеспечивает заселение матрикса клетками реципиента после имплантации и профилактирует развитие кальциноза. Авторство А.И. Звягиной при этом закреплено патентом Российской Федерации. Кроме этого, автором разработана оригинальная система количественной оценки предимплантационного повреждения матрикса ксеноматериалов. Полученные сведения о механизмах инициации минерализации матрикса ксеноматериалов, предназначенных для использования в сердечно-сосудистой хирургии ощутимо расширяют представления о

возможностях предоперационной подготовки имплантатов биологического происхождения. В частности, автор для обеспечения сохранности макромолекул, в т.ч. коллагена, научно-обоснованно рекомендует исключить из протоколов обработки химически стабилизированных биоматериалов додецилсульфат натрия, глутаровый альдегид, изопропиловый спирт в высоких концентрациях. Практическая значимость полученных данных заключается в открытии возможностей валидации новых протоколов предимплантационной подготовки биоматериалов для использования как в сердечно-сосудистой хирургии, так и других областях клинической медицины, нуждающихся в реконструктивных методиках с использованием биологических тканей. Автореферат в достаточной степени отражает содержание диссертации. Принципиальных замечаний к работе нет.

Диссертационная работа Звягиной Алены Игоревны «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 самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании приведенных автором исследований решена важная для современной трансплантологии и создания искусственных органов научно-практическая задача – разработан метод повышения кальций-резистентности ксеноперикарда при его предимплантационной обработке.

По актуальности решаемых проблем, объёму выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций диссертация полностью соответствует требованиям п.17 «Положения о 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 её автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук.

Соискатель имеет 50 опубликованных работ, из них по теме диссертации - 19 работ, в том числе 2 статьи - в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из них - 4 статьи опубликованы в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных. Получен патент РФ на изобретение.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Звягина А.И., Минайчев В.В., Кобякова М.И., Ломовская Я.В., Пятина К.В., Сенотов А.С., Тетерина А.Ю., Фадеева И.С. Исследование гистоархитектоники бычьего перикарда как основного материала, используемого в реконструктивной хирургии и биопротезировании // Вестник трансплантологии и искусственных органов 2025, Том 27, №1, с. 135-144;

2. Alyona I. Zvyagina, Vladislav V Minaychev, Margarita I Kobyakova, Yana V Lomovskaya, Anatoliy S Senotov, Kira V Pyatina, Vladimir S Akatov, Roman S Fadeev, Irina S Fadeeva. Soft Biomimetic Approach for the Development of Calcinosi s-Resistant Glutaraldehyde-Fixed Biomaterials for Cardiovascular Surgery // Biomimetics (Basel). 2023 Aug 10;8(4):357;

3. Звягина А.И., Даль А.И., Минайчев В.В., Краснова О.А., Акатов В.С., Фадеева И.С. Пассивный асептический кальциноз фиксированных перикардальных биоматериалов опосредован нарушениями структуры и микроархитектоники их внеклеточного матрикса // Биофизика 2022, 67(1): 160-167;

4. Фадеева И.С., Соркомов М.Н., Звягина А.И., Бритиков Д.В., Сачков А.С., Евстратова Я.В., Фадеев Р.С., Муратов Р.М., Акатов В.С. Исследование биоинтеграции и прочностных свойств нового биоматериала, изготовленного из

ксеногенного перикарда для реконструктивной сердечно-сосудистой хирургии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2019, №4, С.483-487.

Работы посвящены разработке матрикс-сберегающего метода получения кальциноз резистентных ксеноперикардальных биоматериалов, исследованию состава и структуры бычьего перикарда, идентификации ключевых факторов, опосредующие процесс кальцификации фиксированных перикардальных материалов, оценке биосовместимости и биоинтеграции экспериментальных образцов в модельных системах *in vitro* и *in vivo*. Все работы написаны в соавторстве, содержат подлинные и подтвержденные данные. Недостоверные сведения о публикациях в диссертации отсутствуют. Объем работ по теме диссертации составляет 5,16 условных печатных листов. Личный вклад диссертанта заключается в обобщение и критической оценке существующих знаний по теме исследований, проведении экспериментов, статистической обработке, интерпретации полученных данных, участии в написании публикаций.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

- доктора биологических наук, главного научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственный научный центр Российской Федерации Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (г. Москва), **Дьяченко Игоря Александровича;**

- кандидата биологических наук, ведущего научного сотрудника Института биофизики клетки Российской академии наук – обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» (г. Пущино), **Захаровой Надежды Михайловны;**

- кандидата технических наук, научного сотрудника Лаборатории «Керамических композиционных материалов» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт металлургии и материаловедения

имени А.А. Байкова Российской академии наук (г. Москва), **Тетериной Анастасии Юрьевны.**

Отзывы подтверждают, что на основании проведенных работ разработан матрикс-сберегающий метод получения химически стабилизированных ксеноперикардиальных биоматериалов. Результаты выполненного исследования являются теоретической и методической основой для разработки кальцинозрезистентных сердечно-сосудистых протезов и графтов.

Все отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается следующим:

Кудрявцева Юлия Александровна – доктор биологических наук, специалист в области тканевой инженерии кардиоваскулярных биопротезов. Имеет большой опыт в разработке, клинической апробации и оценке ранних и отдаленных результатов применения сердечно-сосудистых имплантов. Автор многочисленных научных работ по данной тематике.

Легонькова Ольга Александровна – доктор технических наук, крупный специалист в области разработки, тестирования, стандартизации и контроля качества медицинских биоматериалов отечественного и зарубежного производства. Автор многочисленных научных публикаций посвященных исследованию медицинских хирургических материалов в *in vitro* и *in vivo* моделях.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» - крупнейший многопрофильный научно-исследовательский, медицинский и образовательный центр Российской Федерации, имеющий обширный опыт научных исследований в междисциплинарных областях знаний, интегрирующих элементы клинической медицины, экспериментальной и клинической апробации новых биопротезов для сердечно-сосудистой хирургии, внедрению в практику инновационных хирургических методик. Сотрудники центра имеют значительное количество публикаций по данной тематике.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– **разработана** новая экспериментальная методика матрикс-сберегающей децеллюляризации и делипидизации с использованием низких концентраций дезоксихолата натрия моногидрата, позволившая получить биоматериалы с высокой устойчивостью к кальцинозу;

– **предложена** оригинальная научная гипотеза о ключевой роли возникающих в процессе предимплантационной обработки повреждений внеклеточного матрикса стабилизированных глутеральдегидом ксеноперикардальных биоматериалов, в инициации асептического кальциноза;

– **доказана** прямая зависимость между интенсивностью кальцификации и степенью повреждения внеклеточного матрикса стабилизированных ксеноперикардальных биоматериалов;

– **введены** новые понятия и подходы к оценке предимплантационных повреждений матрикса, а также экспериментальные протоколы обработки стабилизированных биоматериалов, обеспечивающие максимальное сохранение структурной целостности их матрикса.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– **доказаны** ключевые положения о роли предимплантационных повреждений ксеноперикардальных биоматериалов в инициации и поддержании пассивного и активного механизмов асептического кальциноза, вносящие вклад в расширение представлений об изучаемом явлении;

– **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс физико-химических, культуральных, гистологических, биохимических и биологических методов исследования;

– **представлен** и изложен комплексный метод количественной оценки степени предимплантационных повреждений внеклеточного матрикса;

- **изучены** биологические свойства химически стабилизированных ксеноперикардальных биоматериалов, изготовленных с помощью матрикс-сберегающей обработки, в модельных системах *in vitro* и *in vivo*;

- **проведена модернизация** методики *in vitro* оценки кальцификации биоматериалов в модельных средах имитирующих условия нормокальциемии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **разработана и внедрена** в научно-исследовательскую практику лаборатории биомедицинских технологий, лаборатории тканевой инженерии ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, а также в программу подготовки научных и научно-педагогических кадров по специальности Биотехнология в аспирантуре ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН **многокомпонентная матрикс-сберегающая методика предимплантационной обработки ксеногенного бычьего перикарда;**

- **определены** перспективы практического применения матрикс-сберегающих методов обработки для изготовления химически стабилизированных ксеноперикардальных биоматериалов для сердечно-сосудистой хирургии;

- **созданы** экспериментальные протоколы получения устойчивых к кальцинозу химически стабилизированных ксеноперикардальных биоматериалов;

- **представлены** методические рекомендации по количественной оценке предимплантационных повреждений стабилизированных биоматериалов и практические рекомендации по повышению их биосовместимости.

Оценка достоверности результатов исследования выявила

- **результаты** получены на сертифицированном оборудовании с использованием современных методик сбора и статистической обработки полученных данных;

- **теория** о возможности повышения кальциноз-резистентности посредством матрикс-сберегающих обработок построена на полученных экспериментальных данных и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;

- **идея** о ключевой роли предимплантационных повреждений **базируется** на анализе и обобщении данных, опубликованных зарубежными и отечественными авторами;

- **использовано сравнение** собственных данных с результатами исследований отечественных и зарубежных авторов по данной проблематике;

- **установлено** качественное совпадение собственных результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

- **использованы** современные методики сбора и статистической обработки полученных данных; объем исследований достаточен для получения детальной и объективной информации, необходимой для обоснования выводов и практических рекомендаций.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в разработке концепции, формулировании цели, постановке задач и методологии работы. Автор лично произвел подбор и оптимизацию протоколов изготовления химически стабилизированных ксеноперикардальных биоматериалов; получение экспериментальных образцов из бычьего перикарда; разработку и осуществление комплексного анализа повреждений внеклеточного матрикса методами гистологии и биоимиджинга. Автор принимал непосредственное участие во всех приведенных исследованиях цитотоксичности, цитостатичности и склонности к пассивной кальцификации *in vitro*; лично выполнил исследования склонности к асептическому кальцинозу *in vivo*, включая операции на животных. Выполнил обработку данных с применением дифференциальной гистохимии, цифрового биоимиджинга и статистических методов. Провел статистическую обработку, анализ и интерпретацию полученных данных.

На заседании 18 сентября 2025 года диссертационный совет принял решение присудить Звягиной А.И. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного электронного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек: 15 человек – в зале и 3 человека – в интерактивном удаленном режиме, из них 17 докторов наук по специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы, в том числе 8 докторов биологических наук, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 16 человек, «против» – 2 человека, воздержавшихся – нет.

Председатель

диссертационного совета ДСТИО 001.21
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор



 Готье Сергей Владимирович

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСТИО 001.21
кандидат ветеринарных наук



Волкова Елена Алексеевна

18.09.2025 г.