

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ

«Российский научный центр хирургии
им. академ. Б.В. Петровского»

Д.м.н., профессор, академик РАН



Котенко К.В.

«29» августа 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» о научно-практической значимости диссертационной работы Звягиной Алены Игоревны на тему «Роль структурных повреждений внеклеточного матрикса в инициации асептического кальциноза химически стабилизированных биоматериалов на основе ксеноперикарда» по специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Актуальность выполненной работы

Проблема трансляции в клиническую практику медицинских изделий, изготовленных на основе тканей, имеющих биологическое происхождение, напрямую связана с совершенствованием хирургических возможностей коррекции врожденных и приобретенных аномалий, требующих реконструктивных вмешательств. В практике сердечно-сосудистой хирургии использование несинтетических, а алло- и ксеноматериалов весьма распространено, однако клинико-анатомические исходы их имплантации в ряде случаев нуждаются в улучшении. Так, срок функционирования «биопротезов» клапанов сердца в организме реципиента обычно ограничен

10-15 годами, что может быть связано, в том числе, с минерализацией (кальцинозом) их матрикса.

Принято считать, что причины инициации отложения солей кальция в таких протезах лежат как в местных метаболических условиях, связанных с пациентами, так и в физико-химических характеристиках биопротеза, которые он приобретает в ходе изготовления и нахождения в теле реципиента. К группе последних причин относятся неполное удаление фосфолипидов на технологических этапах подготовки биопротеза, изменение конформации биологических макромолекул вследствие воздействия альдегидов и спиртов, факторов хронического воспаления в реципиентном ложе и др. Различными авторами предпринимаются попытки химической стабилизации структуры матрикса протезов с целью предотвращения его негативных изменений.

Таким образом, 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.

Научная новизна исследования и полученных результатов

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 (№2678966 от 05.02.2019).

Кроме этого, автором разработана оригинальная система количественной оценки предимплантационного повреждения матрикса ксеноматериалов.

Значимость полученных данных для науки и практической деятельности

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.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность полученных данных обеспечена рациональным дизайном исследования, применением комплекса современных высокоразрешающих методов исследований, воспроизводимостью результатов и адекватной статистической обработкой данных.

В работе А.И. Звягиной применены гистологическое исследование с полуавтоматической морфометрией, сканирующая электронная микроскопия, эксперимент *iv vivo* на животных, оценка цитотоксичности в рекомендованных тестах *in vitro* (ГОСТ ISO 10993), проточная цитофлюорометрия, адсорбционная спектроскопия (Infinity F200, Tecan, Австрия) и др. Для статистического анализа применен односторонний ANOVA.

Диссертация построена на получении проверяемых фактов, согласуется с опубликованными автором данными в рецензируемых научных изданиях. Работа характеризуется внутренним единством. Выводы и положения напрямую следуют из полученных результатов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты работы могут и должны быть использованы в работе научно-практических коллективов, занимающихся разработкой способов консервации биологических тканей, заготовкой алло- и ксеноматериалов в интересах сердечно-сосудистой хирургии, травматологии и ортопедии, пластической хирургии.

В текущий период полученные сведения применяются в качестве теоретического обоснования ряда исследований ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН. Результаты также внедрены в программу подготовки научных и научно-педагогических кадров по специальности 1.5.6. Биотехнология в аспирантуре ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН. Теоретические положения, сформулированные в диссертации, целесообразно внедрить в образовательные программы и других учреждений.

Оценка структуры, содержания и соответствия требованиям, предъявляемым к диссертации

Диссертация написана научным языком, характеризуется внутренней логикой и единством. Ее содержание полностью соответствует теме

исследования и специальности согласно паспорту научной специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы по п. 3 «Теоретическая и экспериментальная разработка и применение в клинической практике методов консервации и реабилитации донорских органов, тканей».

Работа имеет классическую структуру и включает введение, обзор литературы, главу «материалы и методы», главу собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список условных сокращений и список литературы. Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 38 рисунками, содержит 10 таблиц. Список литературы насчитывает 346 научных источников, из которых только 7 принадлежат отечественным авторам.

Обзор литературы характеризуется высокой подробностью изложения показаний и вариантов применения биопротезов в сердечно-сосудистой хирургии, физико-химических основ предимплантационной подготовки ксеноматериалов, известных сведений о механизмах кальциноза имплантированных биопротезов. Глава «материалы и методы» подробно освещает все примененные автором методы. Их изложение при необходимости позволяет воспроизвести использованные методики. В главе 3 последовательно приведены данные гистологических, морфометрических и электронномикроскопических исследований; сведения экспериментов *in vivo* по подкожной имплантации полученных образцов ксеноматериалов и данные экспериментов *in vitro* по оценке их цитотоксичности.

По теме диссертации опубликованы 4 статьи в журналах «Белого списка», из них 2 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, 3 индексируются в WoS, 4 – в Scopus. Получен патент РФ на изобретение.

Научные положения, выводы и рекомендации являются обоснованными, полностью отражают результаты и сущность рассматриваемого в работе

вопроса, отвечают цели и задачам, сформулированным в работе. Диссертационное исследование соответствует п. 3 паспорта специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы.

Автореферат в достаточной степени отражает содержание диссертации, в нем в сжатой форме отражены основные разделы, необходимые для понимания сути работы. По его содержанию и оформлению замечаний нет.

Замечания

Принципиальных замечаний к работе нет.

Выводы 1, 2, 3 в точности повторяют пункты 1, 2, 3 основных положений, выносимых на защиту.

Имеются единичные стилистические неточности.

Заключение

Диссертационная работа Алены Игоревны Звягиной «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 выполненных автором исследований решена важная для современной трансплантологии и создания искусственных органов научно-практическая задача – разработан метод повышения кальций-резистентности ксеноперикарда при его предимплантационной подготовке.

По актуальности решаемой проблемы, объему 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

