

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательского института
общей патологии и патофизиологии»

член-корр. РАН, профессор,
доктор медицинских наук




С.Г. Морозов

29 июля 2024 г.

Отзыв ведущей организации

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» о научно-практической ценности диссертации Мелконян Карины Игоревны «Разработка и применение биопластических материалов на основе внеклеточного матрикса дермы в качестве тканезамещающих и активирующих репарацию средств», представленной к защите в диссертационный совет 21.2.014.02 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология, 1.5.4. Биохимия.

Актуальность темы рецензируемой работы

Восстановление структуры и функциональной активности кожи, твердых и мягких тканей при травматических и системных повреждениях является актуальной проблемой, решение которой позволит улучшить качество и продолжительность жизни. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно увеличивается количество пострадавших в пожарах и дорожно-транспортных происшествиях, которым требуется хирургическое вмешательство. Существующие методы алло-, ауто- и ксенотрансплантации

обладают рядом побочных эффектов, плохо приживаются, вызывают иммунное отторжение, либо не подходят для замещения крупных дефектов. На данный момент известно большое число синтетических биоматериалов, многие из которых уже применяются в клинической практике. Наиболее часто в современных исследованиях используют коллагеновые и хитозановые матрицы, основным преимуществом которых является их биodeградация после трансплантации, в результате чего освобождается пространство для пролиферации клеток, роста и васкуляризации тканей. Основным фактором, лимитирующим эффективные процессы регенерации, является дефицит в искусственном трансплантате кровеносных сосудов и кислорода, что снижает его интеграцию в ткани хозяина и приводит к гибели клеток. Таким образом, одним из актуальных направлений биоинженерии тканевых биоэквивалентов является их васкуляризация, для обеспечения которой важно понимать молекулярные механизмы взаимодействия остео- и ангиогенеза в процессе развития и регенерации тканей. В связи с этим внимание исследователей фокусируется на создании предваскуляризированных искусственных тканей, одним из оптимальных методов получения которых может выступать детергентно-энзиматическая децеллюляризация, лежащая в основе разработанных Мелконян К.И. биосовместимых материалов.

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

Новизна рецензируемой работы состоит в том, что автором разработана технология забора дермы свиньи, позволяющая в лабораторных условиях получать лоскуты с заданными размерами для дальнейшего использования (патент на изобретение №2768156); разработан способ моделирования ожоговой раны на крупном лабораторном животном (свинья), который позволяет проводить анализ приживления раневых покрытий как при раннем, так и при этапном хирургическом лечении ожогов (патент на изобретение №2726600); предложены различные методики детергентно-энзиматической обработки дермы,

позволяющая расширить возможности обработки сырья с различной массой с максимальным сохранением гистологической структуры дермы без использования сшивающих токсических агентов (патенты на изобретение №2717088, №2791987). Также получены новые данные о морфологических особенностях биоинтеграции ацеллюлярного дермального матрикса, которые заключались в формировании в месте имплантации плотной соединительной ткани, содержащей коллаген I типа, фибробластоподобные клетки и эндотелиоциты; о биохимических особенностях динамики восстановления компонентов внеклеточного матрикса кожи при внесении дермального гидрогеля (гидрогелевый материал на основе гидролизованного коллагена внеклеточного матрикса дермы свиньи) в область ожоговой раны, в частности, ранняя эпителизация, накопление цитокератина, снижение темпов ресинтеза коллагена I типа и отсутствие динамики уровней коллагена IV типа и фибронектина.

Обоснованность использованных методов, а также полученных результатов и положений диссертации

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, определяется достаточным объёмом лабораторных животных и исследовательского материала, использованием современных методов научных исследований, моделирования патологических процессов, хирургических методов экспериментального лечения и статистических методик обработки данных, а также грамотно выполненной научной оценкой полученных данных.

На всех этапах исследования были подобраны адекватные группы сравнения и контроля.

Исследование разработано и проведено в соответствии с требованиями законодательства РФ, а также международных этических правил, предписаний и положений, регламентирующих проведение исследований с участием лабораторных животных. Проведение исследования было одобрено заседанием Независимого этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

(протокол №96 от 29.01.2021 г.), все животные были получены из сертифицированных питомников. Автором использованы адекватные методы статистического анализа для количественных показателей, различия рассчитывали по критерию Манна – Уитни при парном сравнении (в случае ненормального распределения данных) для независимых групп, по критерию Вилкоксона – для зависимых групп.

Результаты исследования обсуждены и апробированы в виде очных и стендовых докладов на 8 международных, 7 всероссийских научных конференциях и на 3 региональных научно-практических мероприятиях в период с 2019 по 2023 год. По теме диссертации опубликовано 57 печатных научных работ, из них 33 – в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий и/или включенных в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованные ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, и в изданиях, приравненных к ним.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации

Полученные данные о механизмах регенерации кожи и мягких тканей, а также о патогенетической природе протекающих в тканях процессов на стадии ремоделирования в ответ на воздействие компонентов внеклеточного матрикса дермы могут послужить фундаментальной основой для разработки новых подходов к созданию васкуляризированных тканевых биоэквивалентов для трансплантации с целью обеспечения эффективной регенерации мягких тканей, так как одним из ключевых условий успешного восстановления тканей является ангиогенез. Автором показано, что рациональный подбор процедуры децеллюляризации нативных тканей позволил сохранить адгезионные факторы, способствующие миграции фибробластоподобных и эндотелиальных клеток в имплантированные ацеллюлярные дермальные матриксы, которые в свою очередь обеспечили секрецию ключевых транскрипционных факторов,

стимулирующих проращение кровеносных сосудов в ткань, что может быть основой для решения проблемы ангиогенеза и васкуляризации в тканевой инженерии при восстановлении крупных тканевых дефектов.

Результаты исследования апробированы и внедрены в клиническую практику учреждений здравоохранения г. Краснодара: в ожоговом центре ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, в хирургическом отделении №2 ГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», в отделениях хирургии №1–5 ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Основные положения диссертационной работы используются в учебно-методическом процессе кафедр ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России: онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, факультетской и госпитальной хирургии.

Недостатки работы

Принципиальных недостатков в диссертационной работе не выявлено. Клинический материал представлен грамотно, прослеживается четкое логическое построение исследования. Все использованные в диссертации аналитические приемы представлены верно, статистические методы подобраны правильно, результаты работы полностью соответствуют поставленной цели и всесторонне раскрывают задачи исследования. Обнаруженные стилистические недочёты и орфографические неточности не искажают текстовое содержание, а также результаты и выводы диссертации.

Оценка языка и стиля диссертации

Объем и структура диссертационной работы замечаний не вызывают. Материалы исследования изложены на 222 страницах машинописного текста.

Диссертация состоит из обзора литературы, материала и методов исследования, шести глав с изложением основных результатов исследования, заключения, выводов, обсуждения, практических рекомендаций и списка

литературы. Содержит 84 рисунка и 14 таблиц. Список литературы содержит 320 источников, в том числе 274 ссылки на работы иностранных авторов. Тема соответствует научным специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.4. Биохимия.

Работа написана грамотным научным языком, легко читается и практически не имеет стилистических погрешностей. Количество таблиц и рисунков, выполненных автором, в достаточной мере отражают и иллюстрируют результаты выполненного исследования и облегчают его восприятие. В целом данная работа заслуживает положительной оценки.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, полученные автором, имеют достаточную практическую значимость, что нашло отражение в практических рекомендациях, сформулированных в диссертационном исследовании, в частности, использование разработанных методологических подходов к замене поврежденных, либо утраченных тканей для решения проблем комбустологии (раневые покрытия, стимулирующие регенерацию кожи, будут препятствовать дополнительному травмированию пациентов по сравнению с «золотым» стандартом – пересадкой аутокожи).

Полученные данные о механизмах регенерации кожи и о патогенетической природе возникающих в тканях на стадии ремоделирования в ответ на воздействие компонентов внеклеточного матрикса дермы могут послужить фундаментальной основой для разработки новых подходов в регенеративной медицине. Результаты и выводы диссертационной работы Мелконян К.И. могут быть использованы в практической деятельности научно-исследовательских лабораторий институтов медико-биологического профиля, специализирующихся на разработке биосовместимых материалов для тканевой инженерии и культивировании клеточных культур для регуляции клеточной адгезии и неоангиогенеза.

Полученные данные могут быть использованы в разработке протоколов по применению биопластических материалов в реконструктивной хирургии (применение АДМ в качестве хирургических имплантов для маммопластики и герниопластики) и регенеративной медицине.

Вместе с тем актуальность полученных в исследовании результатов диктует необходимость продолжения научных исследований в направлении изучения эффектов влияния матриксных металлопротеиназ на биоинтеграцию коллагеновых матриксов, дальнейшую васкуляризацию.

Заключение

Диссертация Мелконян Карины Игоревны «Разработка и применение биопластических материалов на основе внеклеточного матрикса дермы в качестве тканезамещающих и активирующих репарацию средств», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.4. Биохимия, является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение всех поставленных в ней научных задач.

Представленное научное исследование, в котором разработана методика детергенто-энзиматической обработки дермы свиньи, позволяющая получить тканезамещающий материал - ацеллюлярный дермальный матрикс с сохранением компонентов внеклеточного матрикса, обладающий необходимыми характеристиками для использования его в качестве раневого покрытия, стимулирующего процессы эпителизации, коллагеногенеза и ангиогенеза; способностью к биоинтеграции и оптимальными биомеханическими характеристиками для использования в экспериментальной восстановительной пластике, а также представлен гидрогелевый материал на основе гидролизованного коллагена внеклеточного матрикса дермы, позволяющий создать условия для активной регенерации ожоговой раны, которые в совокупности можно квалифицировать как новое крупное достижение в области патологической физиологии и биохимии. Таким образом, по своей актуальности,

научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа полностью соответствует требованиям, изложенным в пунктах 9-14 «Положение о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями и дополнениями 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г., 26 сентября 2022 г., 26 января, 18 марта, 26 октября 2023 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор достоин присуждения степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.3.3. Патологическая физиология, 1.5.4. Биохимия.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на совместном заседании лаборатории клеточной биологии и патологии развития, лаборатории хронического воспаления и микроциркуляции, лаборатории регуляции агрегатного состояния крови (протокол №1 от 20.06.2024 г.).

Главный научный сотрудник, и.о. заведующей лабораторией клеточной биологии и патологии развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

доктор биологических наук, профессор

Сабурина Ирина Николаевна

Директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
член-корр. РАН, доктор медицинских наук

Морозов Сергей Георгиевич

Адрес: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, дом 8

Телефон/Факс: +7 (499) 151-17-56

E-mail: niiopp@mail.ru

Подпись доктора биологических наук,
профессора Сабуриной Ирины Николаевны удостоверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИОПП»
к.м.н. Кожевникова Елена Николаевна



Председателю диссертационного совета 21.2.014.02
на базе Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

д.м.н., профессору И.М.Быкову

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертационной работе Мелконян Карины Игоревны на тему «Разработка и применение биопластических материалов на основе внеклеточного матрикса дермы в качестве тканезамещающих и активирующих репарацию средств», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.3. - Патологическая физиология и 1.5.4.- Биохимия

1.	Полное наименование организации	ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ»
2.	Сокращенное наименование организации	ФГБНУ «НИИОПП»
3.	Организационно-правовая форма организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
4.	Ведомственная принадлежность организации	Минобрнауки России
5.	Место нахождения	МОСКВА
6.	Почтовый адрес организации	125315, г. МОСКВА, УЛ. БАЛТИЙСКАЯ, Д. 8
7.	Телефон организации	+7 (495) 151-17-56
8.	Адрес электронной почты организации	niiopp@mail.ru
9.	Адрес официального сайта организации в сети Интернет	http://niiopp.ru
10.	Руководитель организации	Директор чл.-корр. РАН Сергей Георгиевич Морозов
11.	Наименование профильного структурного подразделения, занимающегося проблематикой диссертации	Лаборатория клеточной биологии и патологии развития ФГБНУ «НИИОПП»
12.	Сведения о лице, утверждающем отзыв ведущей организации	Директор д.м.н., чл.-корр. РАН Сергей Георгиевич Морозов
13.	Сведения о составителе отзыва из ведущей организации	Д.б.н., гл.н.с. Лаборатории клеточной биологии и патологии развития ФГБНУ «НИИОПП» Сабурин Инина Николаевна
14.	Список основных публикаций работников структурного подразделения, составляющего отзыв, за последние пять лет по теме диссертации (не более 15 публикаций).	1. Ревокатова Д.П., Зурина И.М., Горкун А.А., Сабурин И.Н. Современные подходы к созданию васкуляризованных костных биоэквивалентов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2022. Т. 66. № 3. С. 151-165.

2. Kudinov V.A., Artyushev R.I., Zurina I.M., Saburina I.N., Zorina E.S., Lapshin R.D., Snopova L.B., Mukhina I.V. Inhaled placental mesenchymal stromal cell secretome from two-and three-dimensional cell cultures promotes survival and regeneration in acute lung injury model in mice // International Journal of Molecular Sciences. 2022. Т. 23. № 7.
3. Демяшкин Г.А., Иванов С.Ю., Орлов А.А., Сабурина И.Н., Нуруев Г.К., Фидаров А.Ф., Вадюхин М.А., Бондаренко Ф.Н. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТЕОРЕГЕНЕРАЦИИ ЧЕРЕЗ ЧЕТЫРЕ МЕСЯЦА ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ "БАК-1000" В КОМБИНАЦИИ С АНГИОСТИМУЛИРОВАННЫМИ МСК // Проблемы стоматологии. 2022. Т. 18. № 3. С. 114-118.
4. Saburina I.N., Kosheleva N.V., Kopylov A.T., Zurina I.M., Gorkun A.A., Girina S.S., Morozov S.G., Kaysheva A.L., Lipina T.V., Krasina M.E., Pulin A.A. PROTEOMIC AND ELECTRON MICROSCOPY STUDY OF MYOGENIC DIFFERENTIATION OF ALVEOLAR MUCOSA MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS IN THREE-DIMENSIONAL CULTURE // Proteomics. 2021.
5. Kudinov V.A., Zurina I.M., Grinakovskaya O.S., Saburina I.N., Artyushev R.I., Lapshin R.D., Snopova L.B., Mukhina I.V. ANTIMICROBIAL AND REGENERATIVE EFFECTS OF PLACENTAL MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELL SECRETOME-BASED CHITOSAN GEL ON INFECTED BURNS IN RATS // Pharmaceuticals. 2021. Т. 14. № 12.
6. Kosheleva N.V., Zurina I.M., Gorkun A.A., Saburina I.N., Efremov Y.M., Shavkuta B.S., Shpichka A.I., Timashev P.S., Minaev N.V., Zhang D., Zhang Y., Wei S. CELL SPHEROID FUSION: BEYOND LIQUID DROPS MODEL // Scientific Reports. 2021. Т. 10. № 1.
7. Saburina I.N., Zurina I.M., Kosheleva N.V., Gorkun A.A., Volkova E.N., Grinakovskaya O.S., Rybakov A.S., Morozov S.G., Kaysheva A.L., Kopylov A.T. MAPK AND NOTCH-MEDIATED EFFECTS OF MESO-XANTHIN F199 COMPOUNDS ON PROLIFERATIVE ACTIVITY AND APOPTOSIS OF HUMAN MELANOCYTES IN THREE-DIMENSIONAL CULTURE // BioMed Research International. 2021. Т. 2021. С. 8463161.
8. Gorkun A.A., Revokatova D.P., Zurina I.M., Kosheleva N.V., Kolokoltsova T.D., Saburina I.N., Timashev P.S., Nikishin D.A., Bikmulina P.Y., Shpichka A.I. THE DUO OF OSTEOGENIC AND ANGIOGENIC DIFFERENTIATION IN ADSC-DERIVED SPHEROIDS // Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021. Т. 9. № FEB. С. 572727.
9. Джусоева Е.В., Горкун А.А., Зурина И.М., Кошелева Н.В., Колокольцова Т.Д., Сабурина И.Н. ВЛИЯНИЕ ФУКОКСАНТИНА НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ КУЛЬТУРЫ МЕЛАНОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2020. № 2. С. 139-142.
10. Красина М.Е., Кошелева Н.В., Липина Т.В., Карганов М.Ю., Медведева Ю.С., Лебедева М.А., Зурина И.М., Сабурина И.Н. ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СУСПЕНЗИИ И СФЕРОИДОВ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПУПОЧНОГО КАНАТИКА ЧЕЛОВЕКА НА МОДЕЛИ ИНФАРКТА МИОКАРДА КРЫС // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2020. № 2. С. 89-97.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель Мелконян Карина Игоревна не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБНУ «НИИОПП» к.м.н.



МП

Е.Н. Кожевникова

Дата 27.06.24