

Отзыв

официального оппонента, профессора кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Роговой Людмилы Николаевны на диссертационную работу Мелконян Карины Игоревны «Патогенетическое обоснование применения децеллюляризованных и рецеллюляризованных материалов на основе дермы свиньи для лечения ожогов и соединительнотканых дефектов», представленную к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология, 1.5.4. Биохимия

Актуальность темы диссертации

Одной из важнейших и до конца не решенных проблем комбустиологии, хирургической онкологии, косметологии является большая площадь и глубина повреждения тканей, как температурным фактором, так и скальпелем хирурга, опухолью, приводящая к масштабному тканевому дефициту, потере барьерных свойств кожи, создающей прямую угрозу жизни. Проблему решают, используя природные биополимеры, синтезируемые животными, растениями, микробами, но механизм действия данных материалов изучен недостаточно. Подходы в решении проблемы закрытия дефекта кожных покровов и восстановления её барьерных свойств периодически меняются, в частности, в последние годы разрабатываются довольно дорогостоящие биоактивные полимерные каркасы на основе целлюлозы, гиалуроновой кислоты, коллагена, эластина. Представляется, что одним из самых перспективных биоматериалов для закрытия больших площадей тканевых дефектов являются материалы на основе внеклеточного матрикса с обязательной децеллюляризацией. После децеллюляризации дермы должны сохраняться условия для контакта с ростовыми факторами, ремоделирования внеклеточного матрикса, деградации эластина, коллагена, в конечном итоге – для восстановления полноценных барьерных свойств кожи.

Принято считать, что очищенная от клеток ткань теряет иммуногенные свойства и её можно использовать для алло- и ксеногенной трансплантации. При этом ацеллюлярные ткани представляют собой ничто иное как, экстрацеллюлярный матрикс, включающий, прежде всего нативные коллагеновые волокна, гетерополисахариды и сигнальные молекулы. Известно, что после децеллюляризации должны быть сохранены механические и биохимические свойства матрикса, позволяющие выполнять физиологические функции. Описаны различные биологические материалы, отличающиеся по первичному сырью, способам обработки, особенностям процессов децеллюляризации и рецеллюляризации.

Биологические каркасы должны обладать разными свойствами. Во-первых, способностью стимулировать клеточную пролиферацию, хемотаксис, неоангиогенез, ремоделирование тканей пациента и другие свойства, создающие в конечном итоге условия для интеграции с тканями донора. Во-вторых, они не должны содержать продукты деградации клеток, а также даже минимальные концентрации химических детергентов, которыми их обрабатывали. Известно, что сохранение нативных механических и биохимических свойств матриксов после децеллюляризации необходимо для адекватного транспорта биологических макромолекул, роста и дифференцировки клеток в период рецеллюляризации. В этой связи существует много нерешенных проблем, для полноценной репарации тканей при различных патологических процессах.

В этом контексте представленная работа К.И. Мелконян является актуальной, раскрывающей новые морфо - функциональные особенности патогенеза раневого процесса в зоне глубокой ожоговой альтерации кожи III и IV степени и соединительнотканых дефектов при применении биопластических материалов на основе внеклеточного матрикса дермы свиньи с первичной децеллюляризацией и последующей рецеллюляризацией аллогенными фибробластами.

Степень достоверности и новизна результатов диссертационного исследования

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современных и адекватных методов математической статистики. Применялись методы статистики с определением средних и распределений, медианы с первым и третьим квартилем, критерия Пирсона, критерия Фишера, Манна-Уитни, Вилкоксона. Кроме того, достоверность полученных результатов определялась информативностью примененных методов и достаточным объёмом исследованного материала.

Дизайн исследования был одобрен на заседании Независимого этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол №96 от 29.01.2021 г.) в соответствии с международными этическими правилами, предписаниями и положениями.

Новизна исследования подтверждена 4-мя патентами. Автором предложена оригинальная методика детергентно-энзиматической обработки дермы, позволяющая расширить возможности обработки сырья с различной массой с максимальным сохранением гистологической структуры дермы без использования сшивающих токсических агентов.

Впервые показана эффективность использования биопластических материалов, не содержащих синтетические сшивающие агенты, в качестве биосовместимых, тканезамещающих и активирующих репарацию средств.

Обосновано репарационное действие рецеллюляризованных аллогенными фибробластами матриц в отношении коллагенизации, ангиогенеза и эпителизации тканевых дефектов.

Автор впервые выявил, что гидрогелевый материал на основе дермы свиньи может быть эффективно применён в качестве раневой повязки при обширном и глубоком раневом процессе. В ходе диссертационного исследования была доказана его способность активировать регенерацию кожи без осложнений и побочных действий, без токсичности и иммуногенности. Разработанный гель по эффективности и отсутствию

повреждающих эффектов сравним с «золотым» стандартом лечения ожоговых дефектов методом аутопластики кожи.

Ценность для науки и практики результатов исследования

Автором получены данные о механизмах регенерации кожи при ожоговой травме, в которых значимую роль играют компоненты дермального внеклеточного матрикса и рецеллюляризация этой зоны. Эти механизмы могут стать основополагающими для формирования новых фундаментальных подходов в регенеративной медицине. При этом разработанные материалы на основе биополимеров кожи свиньи могут быть использованы в клинической практике в качестве терапевтического препарата для ран различной типологии и позволят создать высокоэффективное ранозаживляющее средство, обладающее значительными преимуществами среди раневых покрытий.

На основании полученных результатов исследования и авторских разработок сформулированы альтернативные подходы в реконструктивной пластике, позволяющие избежать хирургического вмешательства по восстановлению поврежденных тканей.

Сформулированные диссертантом новые способы и приемы в реконструктивной медицине описаны в методических рекомендациях и учебном пособии, которые используются в учебном процессе на кафедре факультетской и госпитальной хирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Предлагаемые новые подходы применяются в лечебной работе хирургических отделений ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2 министерства здравоохранения Краснодарского края, ГБУЗ Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи министерства здравоохранения Краснодарского края; Кроме того, разработанные методы используются в научной и лечебной работе ожоговых отделений и лаборатории новых технологий лечения заболеваний ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края. Запатентованный способ подготовки дермы свиньи

для создания ацеллюлярного дермального матрикса внедрен в производство раневых покрытий на предприятие ООО «АБ МЕДИКАЛ».

Оценка содержания, завершённости и оформления диссертации

Изложение материалов диссертации соответствует классической схеме. Диссертация состоит из введения, в котором автор определяет актуальность исследования, степень разработанности темы исследования, цель, задачи, научную новизну и практическую значимость работы. Глава 1 включает обзор литературы. Глава 2 содержит детальное описание алгоритма проведения экспериментов и используемых методов исследования. Следующие шесть глав посвящены описанию полученных результатов. Далее сформулированы выводы и обозначен список цитируемой литературы. Работа изложена на 237 страницах, хорошо иллюстрирована (16 таблиц, 80 рисунков). Список литературы содержит 324 источника, из которых 42 отечественных и 282 зарубежных авторов.

Диссертационное исследование построено логично, наблюдается четкая взаимосвязь между главами диссертации, структура работы позволяет сделать вывод о всестороннем понимании автором исследуемого вопроса и комплексном подходе при изложении материала.

В обзоре литературы автор описывает данные об особенностях процессов регенерации кожи при локальном воздействии биопластических материалов, также описаны различия в нарушении регуляции репарации при острых и хронических раневых процессах. Подробно охарактеризованы новые биопластические материалы для восстановления кожных и тканевых дефектов, вызванных травмами, ожогами, инфекциями и системной патологией, в том числе полученной с помощью децеллюляризации.

В главе 2, посвященной методам и объекту исследования, автором достаточно подробно описаны использованные алгоритмы получения и обработки сырья, протоколы биохимических исследований, включая определение концентрации ДНК, общего белка, коллагена I типа,

сульфатированных гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты; иммунологических (иммуноферментный анализ, иммуногистохимический анализ); гистологических и микроскопических исследований. Большое число исследуемых групп животных, тестируемых и разрабатываемых материалов, а также моделируемых патологических процессов не позволило автору сформировать общий дизайн исследования.

В главах, посвященных результатам исследования, К.И. Мелконян приведено описание экспериментальных исследований *in vivo* и *in vitro* в которых определялась общая и местная токсичность, биомеханические свойства децеллюляризованных и рецеллюляризованных ксеногенных матриксов дермы. Автор разработал протокол хирургического вмешательства с использованием фиксирующего биоматрикса в условиях экспериментальной модели на крупных лабораторных животных (свиньях). Проведена оценка ранних результатов хирургического лечения, включая степень биодеградации матриксов, подробно изложен сравнительный анализ патоморфологии раневого ложа перед закрытием ожоговых ран с помощью децеллюляризованных и рецеллюляризованных ксеногенных матриксов дермы, что позволило выявить особенности морфологической картины ран в зависимости от глубины повреждения и наличия грануляций.

Выявлено, что заживление ран представляет собой сложный динамический процесс, в котором взаимодействие между клетками, секреторными факторами и компонентами внеклеточного матрикса определяет эффективность процесса ремоделирования тканей. В связи с этим в диссертационной работе патогенетически обосновано, что применение децеллюляризованных и рецеллюляризованных материалов на основе дермы свиньи обеспечивает подходящую микросреду при процессах заживления за счет их репаративных и биомиметических свойств.

В проведенном исследовании была продемонстрирована эффективность использования децеллюляризованного гидрогелевого материала на основе дермы свиньи при экспериментальном лечении

поверхностных ожоговых ран. При его нанесении на ожоговые раны животных в более короткие сроки наблюдалось полное восстановление кожи в поражённой области, активаторами регенерации выступали ростовые факторы IGF1 (инсулиноподобный фактор роста), TGFβ1(трансформирующий фактор роста бета), PDGF(фактор роста тромбоцитов), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов). Регенерация развивалась на фоне весьма умеренного увеличения концентрации в крови факторов острого воспалительного ответа, таких как IL1 β, TNFα, IL6, а также уровней противовоспалительных цитокинов IL4, IL10 и неизменном уровне IL 8 основополагающим действием которого является хемотаксис.

В заключении проведен анализ полученных данных, удачно структурированы результаты с привлечением современных сведений из мировой литературы, дана оценка перспективы дальнейшей разработки темы. Работа содержит 10 выводов и четыре положения, выносимые на защиту, которые достаточно полно отображают полученные результаты, соответствуют сформулированным задачам и подтверждает достижение цели диссертационного исследования. Таким образом, структура и содержание работы свидетельствуют о завершённом научном исследовании, в котором получены новые научные результаты.

Полнота опубликования и представления основных результатов диссертации

По материалам диссертации автором опубликовано 43 научные работы, в том числе 16 статей – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 9 статей в журналах, входящих в международные базы данных и системы цитирования Web of Science и/или Scopus; 4 патента (RU) на изобретение; 23 тезиса в материалах российских и международных конференций и форумов.

Основные результаты выполненного научного исследования были доложены с 2019 по 2023 годы Мелконян К.И. на ведущих международных и

всероссийских научно-практических мероприятиях, соответствующих тематическому профилю диссертационной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат Карины Игоревны Мелконян имеет классическую структуру и построение в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011. Содержание автореферата в полной мере отражает основные положения диссертации. Замечаний по оформлению автореферата нет.

Замечания официального оппонента по диссертации

Принципиальных недостатков в рецензируемой работе не обнаружено. Обнаруженные стилистические недочёты и орфографические неточности составляют малую долю текста работы и не искажают текстовое содержание, а также результаты и выводы диссертации.

Следует отметить, что высказанные замечания не снижают положительной оценки рецензируемой диссертации в целом.

В порядке дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1) Механизм неоангиогенеза и роль металлопротеиназ в нем в тканях зоны репаративной регенерации при ожоговой травме.

2) Чем вы объясните наступление ранней эпителизации в зоне ожоговой травмы при воздействии децеллюляризованного гидрогнлевого материала на основе дермы свиньи?

Заключение

Диссертационная работа Мелконян Карины Игоревны на тему «Патогенетическое обоснование применения децеллюляризованных и рецеллюляризованных материалов на основе дермы свиньи для лечения ожогов и соединительнотканых дефектов» в которой автор определил ведущие морфо-функциональные механизмы формирования раневого процесса, включая ожоговую травму III и IV степени, выявил механизмы

всероссийских научно-практических мероприятиях, соответствующих тематическому профилю диссертационной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат Карины Игоревны Мелконян имеет классическую структуру и построение в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011. Содержание автореферата в полной мере отражает основные положения диссертации. Замечаний по оформлению автореферата нет.

Замечания официального оппонента по диссертации

Принципиальных недостатков в рецензируемой работе не обнаружено. Обнаруженные стилистические недочёты и орфографические неточности составляют малую долю текста работы и не искажают текстовое содержание, а также результаты и выводы диссертации.

Следует отметить, что высказанные замечания не снижают положительной оценки рецензируемой диссертации в целом.

В порядке дискуссии хотелось бы задать следующий вопрос:

1) Механизм неоангиогенеза и роль металлопротеиназ в нем в тканях зоны репаративной регенерации при ожоговой травме.

2) Чем вы объясните наступление ранней эпителизации в зоне ожоговой травмы при воздействии децеллюляризованного гидрогелевого материала на основе дермы свиньи?

Заключение

В диссертационной работе Мелконян Карины Игоревны на тему «Патогенетическое обоснование применения децеллюляризованных и рецеллюляризованных материалов на основе дермы свиньи для лечения ожогов и соединительнотканых дефектов» автор определил ведущие морфофункциональные механизмы формирования раневого процесса, включая ожоговую травму III и IV степени, выявил механизмы

активации пролиферации в зоне ожоговой альтерации, обосновал и апробировал новый подход к патогенетической коррекции дефекта плотной соединительной тканью. Диссертационная работа по актуальности, новизне, цели и объему, проведенного исследования, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор – Мелконян Карина Игоревна – заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология, 1.5.4. Биохимия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры
патофизиологии, клинической
патофизиологии
ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский
университет»
Министерства здравоохранения РФ,
доктор медицинских наук,
профессор

(3.3.3. Патологическая физиология)

Подпись профессора Роговой Л.Н. заверяю,
Ученый секретарь совета Университета,
к.м.н., доцент



Рогова Людмила Николаевна

О.С. Емельянова

400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1
Тел: 8 (844) 238-50-05, e-mail: rogovaln@mail.ru

« 24 » февраля 2026