

## УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель  
генерального директора  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения  
«Государственный научный центр  
Российской Федерации – Федеральный  
медицинский биофизический центр  
имени А.И. Бурназяна»

доктор медицинских наук, профессор,

А.Ю. Бушманов

«16» Вектеди 2023 г.



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» о научно-практической значимости диссертации Кондратенко Альбины Александровны «Биодеградируемый матрикс на основе децеллюляризованной пуповины человека для заживления полнослойных ран кожи (экспериментальное исследование)», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы, 3.3.3 – патологическая физиология.

### Актуальность темы выполненной работы

Решение проблемы скорейшего восстановления и стимуляции заживления глубоких и обширных повреждений кожного покрова с использованием биомиметиков внеклеточного матрикса, клеток и факторов роста является одной из задач тканевой инженерии. Поиск альтернативных источников –

биологических трансплантатов (матрикс) для замещения и лечения глубоких повреждений кожи является актуальным. Ксеногенный биоматериал животных любого возраста доступен, но развитие технологий для удаления ксеноантигенов не достигли широкого применения.

Одним из наиболее перспективных биосовместимых материалов внеклеточного матрикса являются децеллюляризованный Вартонов студень плаценты человека, который способен стимулировать пролиферацию клеточных культур и положительно влиять на процессы регенерации поврежденных органов и тканей за счет сохранения компонентов, принимающих участие в регуляции локального тканевого гомеостаза и передаче клеточных сигналов, что в значительной степени определяет его терапевтические свойства. Актуальность и значимость проведенных исследований подтверждается достаточным количеством работ, опубликованных по теме диссертационного исследования.

Представленная диссертационная работа Кондратенко Альбины Александровны на тему «Биодеградируемый матрикс на основе децеллюляризованной пуповины человека для заживления полнослойных ран кожи (экспериментальное исследование)» посвящена решению одной из важнейших проблем трансплантологии и патологической физиологии – разработке биодеградируемого матрикса из децеллюляризованной пуповины человека с исследованием биологических свойств в условиях *in vitro* и *in vivo*, предназначенного для заживления глубоких повреждений кожи, и обладает высокой степенью актуальности.

### **Новизна исследования и полученных результатов диссертации**

В ходе диссертационного исследования был разработан лабораторный регламент децеллюляризации Вартонова студня пуповины человека, обеспечивающий удаление клеток, содержание ДНК менее 50 нг/мг ткани и длину фрагментов ДНК менее 200 пар оснований. Показано, что ферментативный гидролиз пепсином децеллюляризованного Вартонова студня пуповины человека уменьшает содержание гликозаминогликанов и оказывает негативное влияние на способность матрикса поддерживать метаболическую активность фибробластов

дермы человека. Установлено, что матрикс из децеллюляризованного Вартонова студня пуповины человека характеризуется пористой структурой, присутствием в составе гликозаминогликанов, коллагена IV типа, ламинина, фибронектина и TGF- $\beta$ 3, биодegradацией в растворе коллагеназы и набуханием в  $16,1 \pm 2,0$  раза при контакте с физиологическим раствором при  $37^\circ\text{C}$ . Экспериментально подтверждена функциональная активность матрикса из децеллюляризованного Вартонова студня пуповины человека для заживления глубоких повреждений кожи.

### **Значимость для науки и практической деятельности полученных результатов**

Автором продемонстрирована целесообразность использования матрикса из децеллюляризованной пуповины человека для разработки раневого покрытия. Матрикс из децеллюляризованной пуповины человека является компонентом тканеинженерного (бесклеточного /или дополненного ауто/аллогенными клетками) раневого покрытия для стимулирования регенерации глубоких повреждений кожи и мягких тканей. Лиофилизированный матрикс не требует специальных условий хранения и может быть использован без предварительной подготовки (Патент № 2795904 «Способ изготовления бесклеточного матрикса из пуповины человека для создания высокорегенеративного раневого покрытия»). Это делает перспективным его клиническую апробацию при лечении полнослойных ран кожи.

Выбор технологии изготовления медицинского изделия из Вартонова студня с применением децеллюляризации раствором додецилсульфата натрия в концентрации 0,05%, что позволяет при эффективном удалении клеток сохранить основной состав пуповины человека, при этом исключение стадии ферментативного гидролиза солянокислым пепсином позволяет создать гомологичный, нецитотоксичный матрикс из децеллюляризованного Вартонова студня пуповины человека. Добавление стадии ферментативного гидролиза солянокислым пепсином в технологию изготовления биодegradируемого матрикса приводит к значительной потере гликозаминогликанов. Вытяжка из матрикса на основе децеллюляризованной пуповины человека, полученного с использованием ферментативного гидролиза солянокислым пепсином, снижает метаболическую активность фибробластов человека *in vitro*.

Большое практическое значение имеет полученный Кондратенко А.А. лиофилизированный матрикс из децеллюляризованного Вартонова студня пуповины человека, который можно использовать в качестве временно функционирующего биodeградируемого гигроскопичного медицинского изделия, способствующего образованию грануляционной ткани и восстановлению эпителия поврежденной кожи.

### **Связь работы с планом научных исследований**

Диссертация Кондратенко А.А. «Биodeградируемый матрикс на основе децеллюляризованной пуповины человека для заживления полнослойных ран кожи (экспериментальное исследование)» представляет собой законченный научно-исследовательский труд, который выполнялся в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный Медицинский Исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» в рамках гранта Российского научного фонда № 21-15-00251 «Разработка комплексного подхода к регенеративной терапии остеоартроза с использованием инъекционной формы биомиметика внеклеточного матрикса с клеточными сфероидами» (2021-н.в.); использованы материалы, полученные в рамках научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-Медицинская академия имени С.М.Кирова»: «Исследование по созданию бесклеточного матрикса пуповины для тканеинженерного раневого покрытия и гидрогеля для регенеративной медицины» (2019-2021 гг.), и «Исследование регенеративных свойств бесклеточного продукта на основе пуповины человека в восстановлении поврежденных тканей в эксперименте» (2022-2024 гг.).

### **Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации**

Диссертационная работа А.А. Кондратенко выполнена с использованием комплекса методов исследования, включающих биохимические, биологические, ферментативные, иммуногистохимические с привлечением

световой, флуоресцентной и сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии, инфракрасную спектроскопию Фурье с преобразованием, оценкой биосовместимости *in vitro*, биологической и метаболической активности.

Выбор автором темы работы, ее цели, задач, методов исследования, формулировки основных положений обоснованы результатами анализа данных современной зарубежной и отечественной литературы, достоинств и недостатков последних достижений и возможностей их использования в трансплантологии и регенеративной медицине.

А.А. Кондратенко использованы современные методы статистической обработки данных. Сопоставление результатов данного исследования с работами других авторов дает основание считать, что полученные экспериментальные данные являются новыми и достоверными. Необходимо отметить большое количество иллюстративного материала, таблиц и расчетных данных позволяет понять логику исследования и подтверждает достоверность полученных выводов.

### **Оценка структуры, содержания, соответствия требованиям, предъявленным к диссертации**

Диссертационная изложена в традиционном классическом стиле на 142 страницах текста, включает введение, обзор литературы, главу, посвященную материалам и методам исследования, главу, содержащую результаты исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложение. Список литературы содержит 166 источников, в том числе 50 отечественных и 116 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 58 рисунками, 4 таблицами и содержит одну формулу.

Содержание диссертационной работы полностью соответствует теме. Выводы, логично вытекающие из результатов, полученных в исследовании, убедительны, достоверны, соответствуют поставленным задачам и отражают основные этапы проведенного научного исследования. Список литературы содержит достаточное количество источников, включает актуальные библиографические данные.

Диссертация написана без грамматических и стилистических неточностей, изложена хорошим, образным научным языком.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет.

По материалам проведенных исследований опубликовано 16 научных работ, в том числе 6 статей: из них 3 – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, 4 статьи – в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных; 1 патент РФ на изобретение.

Автореферат оформлен в соответствии с современными требованиями и отражает содержание диссертации. Автореферат написан хорошим литературным языком, принципиальных замечаний по его содержанию и оформлению нет.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Матрикс из децеллюляризованной пуповины человека может быть использован в качестве дополнительного или самостоятельного терапевтического средства для стимулирования заживления глубоких ран кожи и мягких тканей у пациентов хирургических, травматологических, ожоговых отделений, а также в пластической хирургии.

Результаты диссертационной работы, полученные автором, в настоящее время применяются в практике отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный Медицинский Исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» и научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова». Результаты исследований используются при чтении лекций, проведении семинарских и практических

занятий для студентов, клинических ординаторов и врачей на кафедрах медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный Университет» Министерства науки и высшего образования. Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедр и клиническую практику Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Результаты проведенного исследования делают перспективной клиническую апробацию матрикса из пуповины человека в лечении полнослойных ран кожи.

### **Замечания**

При изучении диссертации возникли следующие вопросы:

1) Проводили ли вы оценку остаточного количества коллагена в биодegradируемом матриксе после децеллюляризации пуповины человека? Если проводили данное исследование, то какое количество коллагена остается в биодegradируемом матриксе?

2) Какое количество децеллюляризованного Вартонового студня необходимо для заживления раневой поверхности кожи, оценивали ли вы это?

3) Проводили ли вы сравнение эффективности применения децеллюляризованного Вартонового студня при заживлении раневой поверхности кожи у животных с группой в которой не его применяли, какие были различия и в чем они заключались?

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

## Заключение

Диссертационная работа Кондратенко А.А. «Биодеградируемый матрикс на основе децеллюляризованной пуповины человека для заживления полнослойных ран кожи (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям: 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы, 3.3.3 – патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, вносящей существенный вклад в решение важной научно-практической задачи, имеющей большое значение для трансплантологии, патологической физиологии, тканевой инженерии и регенеративной медицины, а именно, разработке биодеградируемого матрикса из децеллюляризованной пуповины человека с исследованием биологических свойств в условиях *in vitro* и *in vivo*, предназначенного для заживления глубоких повреждений кожи.

По своей актуальности, научной новизне и практическому значению диссертация Кондратенко Альбины Александровны соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук согласно требованиям п.17 «Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации», утвержденным приказом директора от 12.02.2021 №70/8, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук и соответствует специальностям: 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы, 3.3.3 – патологическая физиология, а сама автор Кондратенко А.А. достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании секции по клиническим и биомедицинским технологиям Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российский



Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», протокол заседания № 135В от «06» октября 2023 года.

Руководитель Центра биомедицинских  
и аддитивных технологий, заведующая кафедрой  
регенеративной медицины, гематологии,  
молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии МБУ ИНО  
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,  
профессор, доктор медицинских наук

Т.А. Астрелина

**Подпись доктора медицинских наук Астрелиной Т.А. заверяю**

Ученый секретарь  
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,  
доктор медицинских наук

Е.В. Голобородько

Адрес: 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23  
Телефон: +7 (499) 190-85-55  
Электронная почта [fmbc-fmba@bk.ru](mailto:fmbc-fmba@bk.ru)  
Сайт: <https://fmbafmbc.ru/>

