

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
доктор биологических наук, профессор, академик РАН

А.Л. Гинцбург



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Бобровой Марии Михайловны на тему: «Разработка и исследование скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени для биоинженерных конструкций», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.24-трансплантология и искусственные органы.

Актуальность темы выполненной работы

Одной из актуальных проблем регенеративной медицины является разработка эффективных конструкций для восстановления органов и тканей, способных воссоздать нативное микроокружения для клеток, что в свою очередь способствовало бы адекватной регенерации. Перспективная технология децеллюляризации ткани, которая подразумевает удаление клеток из органов и тканей, позволяет получить нативный межклеточный матрикс с сохраненными микро- и наноструктурными и функциональными

особенностями. Компоненты полученного таким образом межклеточного матрикса способствуют высоким уровням адгезии, пролиферации и дифференцировки клеток. В диссертационной работе Бобровой М.М. полно и всесторонне изучены свойства и структура биоинженерных конструкций на основе децеллюляризованной ткани печени крысы породы Wistar, а также проведен анализ регенеративного потенциала конструкций в экспериментальной модели *in vivo*. Полученные данные будут способствовать созданию высокоэффективных клеточных конструкций с нативными структурными и биологическими свойствами для регенеративной медицины, что свидетельствует об актуальности работы.

Новизна исследования, полученных результатов и выводов

В ходе исследования были разработаны авторские методики получения спектра биodeградируемых конструкций на основе децеллюляризованной ткани печени в виде макрочастиц, фрагментов межклеточного матрикса и композитных скаффолдов из фиброина шелка в виде пленок.

Впервые изучены и охарактеризованы с высоким разрешением микро- и наноструктурные особенности биodeградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени методом сканирующей зондовой нанотомографии. Более того, автором продемонстрировано, что особенности микро- и наноструктуры и топографии поверхности, физико-механические свойства определяют высокий уровень регенеративного потенциала и биологических свойств биodeградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени в модели *in vitro*.

В экспериментальной модели заживления полнослойной раны кожи в ходе диссертационного исследования впервые показан высокий регенеративный потенциал биodeградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени в виде фрагментов межклеточного матрикса и композитных скаффолдов *in vivo*.

Значимость полученных результатов для науки и практической деятельности

В ходе исследования был разработан метод создания композитных скаффолдов в виде пленок на основе фиброина шелка путем включения в состав микрочастиц децеллюляризованной ткани печени, позволяющий получить конструкцию с наноструктурированной поверхностью для воссоздания нативного микроокружения для клеток.

Результаты анализа регенеративного потенциала конструкций на основе децеллюляризованной ткани позволили обосновать важность микро- и наноструктурированности изделий, а также контроля их структуры, способности воссоздания нативного микроокружения для клеточной адгезии и пролиферации, а также биологической активности при имплантации.

Полученные данные предварительных исследований биологических свойств и структуры конструкций на основе децеллюляризованной ткани печени позволяют рекомендовать данные конструкции для проведения доклинических исследований, поскольку их использование позволит увеличить эффективность создания новых эффективных биологических конструкций с наномасштабным контролем структуры для тканевой инженерии и регенеративной медицины.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации

Достоверность результатов диссертационной работы, обоснованность основных положений и выводов основаны на достаточном числе наблюдений, полноте и актуальности литературного обзора. В диссертационной работе был использован обширный комплекс молекулярно-биохимических, гистологических, физико-химических, микроскопических методов исследований, таких как метод децеллюляризации, метод сканирующей электронной микроскопии, метода сканирующей зондовой

нанотомографии. Экспериментальные исследования, проведенные в рамках работы, включают в себя использование 2 линий клеток – Нер-G2 и 3Т3 для экспериментов по анализу биосовместимости *in vitro* и 20 самцов крыс породы Wistar для экспериментов по анализу биосовместимости *in vivo*, а также адекватных методов статистической обработки данных, позволяющих не сомневаться в достоверности полученных результатов. В диссертации представлено достаточное количество корректно иллюстрированного материала и таблиц, что облегчает восприятие содержания работы.

Оценка структуры, содержания, соответствия требованиям, предъявленным к диссертации

Диссертационная работа оформлена традиционно, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и списка литературы, включающего 180 источников, в том числе 16 отечественных и 164 зарубежных. Работа изложена на 146 страницах машинописного текста, иллюстрирована 34 рисунками и 7 таблицами.

Содержание диссертационной работы полностью соответствует теме. Выводы логично следуют из результатов, полученных в рамках исследования, они убедительны, достоверны, соответствуют поставленным задачам и отражают основные этапы проведенной работы. Список литературы содержит достаточное количество актуальных источников.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет.

По материалам диссертационной работы опубликовано 13 статей, из них 10 в российских журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ, а также в одну из международных баз Web of

Science или Scopus, и 3 статьи в зарубежных журналах. Также по результатам диссертационной работы получено пять российских патентов.

Автореферат отражает суть проведенного исследования и включает основные положения диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в практике научно-исследовательских лабораторий, специализирующихся на разработке и исследовании изделий и конструкций для тканевой инженерии и регенеративной медицины, клеточных технологиях, а также в лабораториях в которых осуществляется тестирование изделий медицинского назначения.

Технология децеллюляризации ткани печени и метод получения композитных скаффолдов на основе фиброина шелка разработаны и внедрены в практику Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Технология исследования бидеградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени методом сканирующей зондовой нанотомографии внедрена в практику ООО «СНОТРА» (участник Фонда Сколково).

Заключение


Диссертационная работа Бобровой Марии Михайловны на тему: «Разработка и исследование скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени для биоинженерных конструкций», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.24-трансплантология и искусственные органы является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в

котором решена важная научная задача – доказано наличие высокого регенеративного потенциала в модели *in vivo* конструкций на основе децеллюляризованной ткани печени.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенного исследования, практической значимости и методическому уровню диссертационная работа полностью соответствует п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. №335), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а сам автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании отдела генетики и молекулярной биологии бактерий, протокол заседания №3 от 16 сентября 2019 года.

Лунин Владимир Глебович
доктор биологических наук,
заведующий лабораторией
биологически активных наноструктур
ФГБУ «НИЦЭМ им. ак. Н.Ф. Гамалеи»
Минздрава России



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 123098 г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18
Телефон: +7(499) 193-30-01
Электронная почта: info@gamaleya.org
Адрес в сети интернет: <http://www.gamaleya.org>

Подпись В.Г. Лунина заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «НИЦЭМ им. ак. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
Кожевникова Л.К.

