

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Денисова Артёма Александровича «Обоснование эффективности и безопасности применения полимерного матрикса, колонизированного дермальными аутофибробластами, для восстановления поврежденного участка брюшины в эксперименте», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 1.5.22. Клеточная биология (биологические науки).

Актуальность темы исследования.

Представленный автореферат отражает содержание диссертационной работы, посвященной актуальной проблеме экспериментальной хирургии, регенеративной медицины и клеточных технологий — обоснованию эффективности и безопасности применения полимерного матрикса, колонизированного дермальными аутофибробластами, для восстановления поврежденного участка брюшины.

Актуальность избранной темы не вызывает сомнения. Абдоминальные хирургические вмешательства сопровождаются риском нарушений репарации серозных оболочек, формирования спаечного процесса, воспалительных осложнений и замедленного восстановления тканей. В этих условиях поиск биосовместимых материалов, способных не только механически закрывать дефект, но и направленно модулировать репаративный процесс, имеет существенное научное и практическое значение. Особенно перспективным является использование тканеинженерных конструкций на основе коллагена морского происхождения, заселенных аутологичными клетками, поскольку такой подход потенциально сочетает биосовместимость, персонализированный характер воздействия и возможность управляемой интеграции имплантата в зону повреждения.

Следует подчеркнуть, что работа находится на стыке хирургии, клеточной биологии, морфологии, материаловедения и биотехнологии. Такой междисциплинарный характер исследования соответствует современным направлениям развития регенеративной хирургии и доклинической разработки новых биомедицинских клеточных продуктов.

Научная новизна и теоретическая значимость.

Научная новизна исследования заключается в разработке и экспериментальном обосновании применения новых вариантов полимерных матриц на основе коллагена морского происхождения, а также способа их заполнения культурами дермальных аутофибробластов. В ходе выполнения диссертационного исследования предложены два варианта полимерных матриц, отличающихся применением сшивающего агента и режимами лиофильной сублимации, а также разработан способ колонизации трехмерной полимерной конструкции дермальными аутофибробластами.

Значимым подтверждением оригинальности выполненной работы является наличие трех патентов Российской Федерации на изобретение, относящихся к способам получения пористого коллагенового матрикса и способу заполнения полимерных 3D-конструкций культурами дермальных аутофибробластов. Полученные результаты формируют экспериментальную основу для дальнейшего конструирования клеточно-инженерных материалов, предназначенных для восстановления поврежденных серозных поверхностей органов брюшной полости.

Теоретическая значимость исследования состоит в расширении представлений о взаимодействии коллагеновых матриц морского происхождения, клеточных культур и тканей организма в условиях экспериментального повреждения брюшины и серозной оболочки кишки. Работа демонстрирует возможность направленного влияния клеточно-колонизированного матрикса на локальную воспалительную реакцию, созревание соединительной ткани, коллагеногенез и мезотелизацию поврежденной поверхности.

Методология, достоверность и обоснованность результатов.

Методологически дизайн диссертационного исследования построен последовательно и логично, в соответствии со стандартами доклинической валидации медицинских изделий. В исследовании использован комплекс взаимодополняющих экспериментальных, лабораторных, морфологических и статистических методов. Для оценки свойств материалов применялись исследование физико-механических характеристик, определение сорбционной способности, оценка адгезии *ex vivo*, потенциометрия, сканирующая электронная микроскопия с анализом диаметра пор и толщины волокон. Темпы и особенности заполнения матрикса клеточными культурами изучались с использованием разработанной авторской методики.

Особого внимания заслуживает использование нескольких экспериментальных моделей *in vivo* на крысах породы Вистар: подкожной имплантации матриц, модели механического повреждения париетальной

брюшины, модели повреждения серозной оболочки слепой кишки, а также модели укрытия однорядного узлового шва слепой кишки. Такой дизайн позволяет оценить не только физико-химические и структурные свойства материала, но и тканевую реакцию организма, характер интеграции имплантата, выраженность воспалительной реакции, динамику клеточного состава и признаки репарации в условиях, приближенных к хирургической ситуации.

Достоверность результатов обеспечивается достаточным объемом экспериментального материала, применением современных методов лабораторно-инструментального и морфологического анализа, соблюдением биоэтических требований при проведении исследований на животных, а также использованием адекватных методов статистической обработки. В автореферате указано, что распределение данных оценивали с применением критерия Шапиро–Уилка, результаты представляли с учетом характера распределения, а для межгрупповых сравнений использовали непараметрический критерий Крускала–Уоллиса при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$.

Полученные автором результаты являются внутренне согласованными и соответствуют поставленным задачам. Содержание автореферата позволяет заключить, что выводы диссертации обоснованы фактическими данными, полученными при сравнительном изучении экспериментальных и контрольных образцов, а также при морфологическом анализе тканей в различные сроки после имплантации.

Практическая значимость и внедрение.

Практическая значимость работы определяется созданием научно-технологического задела для разработки индивидуализированных клеточно-инженерных конструкций, потенциально применимых в абдоминальной хирургии для восстановления поврежденных серозных поверхностей. Разработанный полимерный матрикс на основе коллагена морского происхождения с добавлением глутарового альдегида, заполненный культурами дермальных аутофибробластов, по данным автореферата, демонстрирует благоприятные свойства для клеточной колонизации и интеграции в ткани.

Важным прикладным результатом является предложенный алгоритм доклинического изучения полимерных матриксов, включающий оценку физико-механических, сорбционных, адгезивных, структурных и биологических характеристик. Такой подход может быть использован при разработке и сравнительном тестировании новых тканеинженерных материалов. Результаты исследования внедрены в научную деятельность и

учебный процесс профильных кафедр Курского государственного медицинского университета, Белгородского государственного университета, Курского государственного университета, а также учтены в производственном процессе ООО «АС РС».

Сформулированные в автореферате практические рекомендации имеют значение прежде всего для дальнейшего доклинического совершенствования биополимерных клеточных препаратов и подготовки к последующим этапам трансляции технологии при соблюдении действующих регуляторных требований.

Публикации, апробация и структура автореферата.

Основные результаты диссертационного исследования прошли достаточную апробацию. По материалам работы опубликовано 9 научных статей, из них 4 входят в категорию 2 ВАК РФ и 1 — в категорию 3; среди публикаций имеются работы, индексируемые в RSCI и Scopus. Кроме того, по теме диссертации получено 3 патента Российской Федерации на изобретение. Результаты исследования докладывались на научных мероприятиях всероссийского и международного уровней, что свидетельствует о достаточной публичной апробации основных положений диссертационной работы.

Автореферат объемом 23 страницы оформлен в традиционной структуре, содержит общую характеристику работы, цель, задачи, сведения о научной новизне, теоретической и практической значимости, методологии, личном вкладе автора, внедрении результатов, апробации, соответствии паспортам научных специальностей, публикациях, основных результатах исследования, выводах и практических рекомендациях. Изложение материала последовательное, логически выстроенное и в целом дает полное представление о содержании, методическом уровне и результатах диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по представленному автореферату нет.

Заключение.

Автореферат диссертации Денисова Артёма Александровича «Обоснование эффективности и безопасности применения полимерного матрикса, колонизированного дермальными аутофибробластами, для восстановления поврежденного участка брюшины в эксперименте» свидетельствует о том, что диссертационная работа представляет собой законченное самостоятельное научно-квалификационное исследование, выполненное на современном экспериментальном и методическом уровне.

Содержание автореферата показывает, что поставленная цель достигнута, задачи исследования решены, научная новизна и практическая

значимость работы обоснованы, основные положения, выносимые на защиту, подтверждены полученными экспериментальными данными. Диссертационная работа в полной мере отвечает пунктам 4 и 6 паспорта научной специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), а также пунктам 11 и 19 паспорта специальности 1.5.22. Клеточная биология (биологические науки).

В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в ред. постановления Правительства РФ от 16.10.2024 г. № 1382), считаю, что автореферат диссертации Денисова Артёма Александровича заслуживает высокой оценки, а сама диссертационная работа полностью соответствует требованиям, установленным п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 1.5.22. Клеточная биология (биологические науки).

Старший научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии
отдела торакоабдоминальной онкохирургии
ФГБУ "НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России,
доктор медицинских наук (14.01.17- Хирургия; 14.01.13. – Лучевая
диагностика, лучевая терапия), доцент

_____ Мамошин Андриан Валерьевич

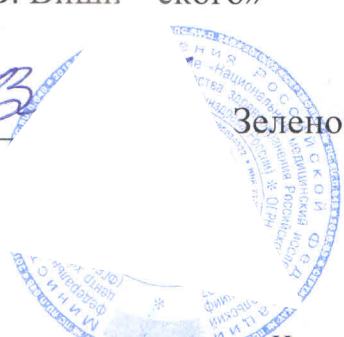
Подпись старшего научного сотрудника отделения абдоминальной хирургии,
доктора медицинских наук, доцента Мамошина Андриана Валерьевича
«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского»
Минздрава России,
доктор медицинских наук



Зелёнова Ольга Владимировна

« 12 » мая 20



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, дом 27, тел. +7(499) 236-60-94, сайт: <https://www.vishnevskogo.ru>, E-mail: vishnevskogo@ixv.ru