

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры общей и амбулаторной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, доцента Андреева Александра Алексеевича на диссертационную работу Денисова Артёма Александровича «Обоснование эффективности и безопасности применения полимерного матрикса, колонизированного дермальными аутофибробластами для восстановления поврежденного участка брюшины в эксперименте», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9. Хирургия, 1.5.22. Клеточная биология

Актуальность темы диссертации

Актуальность диссертационного исследования обусловлена комплексом медико-демографических, клинико-экономических и научно-технологических факторов, определяющих современные вызовы, с которыми столкнулась абдоминальная хирургия и регенеративная медицина. Ежегодно в мире выполняется свыше 7 млн операций на органах брюшной полости, причём их число демонстрирует устойчивый рост, что связано не только с увеличением распространённости хирургической патологии, но и с изменением контингента больных: повышением доли пациентов пожилого и старческого возраста, ростом коморбидного фона, расширением применения иммуносупрессивной и противоопухолевой терапии, а также увеличением частоты хронических заболеваний, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией и системным воспалением. Данные обстоятельства закономерно приводят к снижению регенеративного потенциала тканей, повышению риска инфекционных осложнений, развитию послеоперационного спаечного процесса, который наблюдается у 60–90% пациентов после оперативных

вмешательствах на органах брюшной полости. Спаечная болезнь является одной из ведущих причин развития острой кишечной непроходимости, хронического болевого синдрома и трубно-перитонеального бесплодия.

Несмотря на широкое применение традиционных противоспаечных барьеров, коллагеновых покрытий и синтетических сетчатых имплантатов, их эффективность остаётся ограниченной. Большинство существующих средств обладает неспецифическим механизмом действия, кратковременным эффектом, не обеспечивают программируемую регенерацию и не учитывают индивидуальные особенности клеточно-молекулярного ответа конкретного пациента. В условиях перехода современной медицины к парадигме персонализированного, предиктивного и превентивного лечения остро встаёт потребность в биомедицинских клеточных продуктах, способных модулировать локально тканевую микросреду, направлять дифференцировку резидентных клеток и обеспечивать структурно-функциональное восстановление повреждённых серозных оболочек без избыточного фиброгенеза и патологического рубцевания.

Развитие скаффолд-технологий, тканевой инженерии и клеточной биологии в последние годы получило статус стратегического направления в национальных программах научно-технологического развития РФ, а также в международных инициативах по разработке персонализированных регенеративных подходов к терапии. Использование коллагеновых матриц морского происхождения, обладающих улучшенной биосовместимостью, сниженной иммуногенностью, воспроизводимыми пористыми характеристиками и этическими преимуществами перед ксеногенным коллагеном животных, в сочетании с аутологичными дермальными фибробластами открывает новые возможности для подготовки индивидуализированных тканеинженерных конструкций. Такие решения позволяют не только ускорить процесс регенерации, но и минимизировать риски иммунного конфликта, инфекционных осложнений и дезорганизации соединительной ткани, что напрямую отвечает задачам импортозамещения

высокотехнологичной медицинской продукции, достижения технологического суверенитета, развития отечественного производства биомедицинских клеточных препаратов и соблюдения стандартов доказательной медицины в хирургическую практику.

В данном контексте диссертационная работа А.А. Денисова, посвящённая экспериментальному обоснованию эффективности и безопасности применения полимерного матрикса, колонизированного дермальными аутофибробластами, для восстановления повреждённого участка брюшины, приобретает высокую научную и прикладную значимость. Исследование интегрирует достижения современной клеточной биологии в экспериментальную хирургию, решает конкретные задачи программируемой регенерации серозных оболочек и создаёт методологическую основу для доклинической и клинической трансляции технологии, открывает перспективы для развития реконструктивной хирургии.

Научная новизна исследования

Научная новизна работы заключается в следующих положениях.

Впервые обоснованы преимущества коллагена морского происхождения перед коллагеном КРС при разработке пористых матриксов: доказана большая структурная стабильность, оптимальный диаметр пор и толщина волокон при использовании 10% глутарового альдегида в качестве сшивающего агента.

Разработаны и защищены патентами РФ два способа получения коллагеновых матриксов с заданными физико-механическими характеристиками, а также оригинальная методика заселения 3D-конструкций культурами дермальных аутофибробластов (приоритетная заявка № 2025107800).

В эксперименте *in vivo* впервые показано, что колонизированный клетками фибробластами матрикс статистически значимо ускоряет переход пролиферативной фазы в фазу ремоделирования, снижает инфильтрацию гранулоцитами и макрофагами, обеспечивает ускоренное формирование

зрелой коллагеновой ткани (базальной мембраны) без избыточной воспалительной реакции для последующей быстрой мезотелизации.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выносимые на защиту, логически вытекают из поставленной цели и полностью соответствуют последовательно решённым задачам исследования. Достоверность полученных результатов обеспечивается комплексным подходом к планированию эксперимента, включавшим многоэтапный дизайн, наличие адекватных групп сравнения (коммерческие аналоги «Тахокомб», Aksolagen Membrane, нативный коллаген КРС, интактный контроль) и строгое соблюдение принципов доказательной медицины.

Методологическая база работы характеризуется применением современных инструментальных и лабораторных методов: сканирующей электронной микроскопии, цифровой гистоморфометрии на автоматизированных сканерах, колориметрического определения гидроксипролина по валидированной методике, а также стандартизированных протоколов ферментативной десорбции, ресуспендирования и трёхмерного заселения матрикса дермальными аутофибробластами. Объём выборки ($n=10$ в каждой экспериментальной группе) обоснован предварительным пилотным исследованием и признан достаточным для достижения задач исследования. Статистическая обработка выполнена с обязательной проверкой распределения количественных переменных на нормальность распределения, использованием параметрических и непараметрических критериев, факторного анализа (критерий Крускала-Уоллиса), при уровне значимости $p \leq 0,05$ в лицензионных программных пакетах Statistica 13.0 и GraphPad Prism 9.5.1. Все эксперименты проведены в соответствии с нормами биоэтики и требованиями GLP-ориентированных подходов (протокол Регионального

этического комитета ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России №4 от 15.12.2022 г.), что подтверждает, методическую и этическую обоснованность работы.

Шесть выводов, сформулированных в диссертации, непосредственно отражают результаты решения поставленных задач, не содержат неподтверждённых данными обобщений или излишней экстраполяции за рамки экспериментальной модели. Каждый вывод количественно или качественно подкреплён гистологическими, биохимическими и статистическими доказательствами, демонстрирующими превосходство прекондиционированного морского коллагенового матрикса по показателям репаративного коллагеногенеза, скорости созревания соединительной ткани, снижению инфильтрации гранулоцитами и макрофагами. Практические рекомендации (три пункта) адресны, технологически реализуемы в условиях лабораторий клеточных технологий и многопрофильных хирургических стационаров, оснащённых цитологическими кластерами, и чётко указывают на необходимость доклинической апробации перед трансляцией в клиническую практику.

Основные положения доложены на различных научных конференциях и форумах всероссийского и международного уровней. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, среди которых 4 статьи в изданиях из перечня ВАК. Получено 3 патента РФ на изобретение. Результаты исследования внедрены в образовательный и научный процесс ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (г. Курск), ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (г. Белгород), ФГБОУ ВО «Курский государственный университет» (г. Курск), ООО «АС РС» (г. Калининград).

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации обладают высокой степенью обоснованности и достоверности, соответствуют современным стандартам биомедицинских исследований, требованиям нормативных документов Минобрнауки и Минздрава РФ, и могут служить надёжной научно-методической основой для

дальнейшего развития персонализированных тканеинженерных технологий в абдоминальной хирургии.

Личный вклад автора

Личный вклад Денисова Артёма Александровича заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: разработке дизайна и методологической схемы работы, изготовлении экспериментальных образцов полимерных матриц, проведении физико-механических и структурных исследований *in vitro*, выполнении хирургических моделей повреждения брюшины и слепой кишки на лабораторных животных, оценке ранозаживляющей активности разработанных конструкций. Автор самостоятельно осуществил первичную обработку биологического материала, систематизацию полученных данных, их статистический анализ и интерпретацию результатов. В научных публикациях, выполненных в соавторстве, Денисову А.А. принадлежит ведущая роль в планировании экспериментов, проведении доклинических этапов и написании рукописей.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертация структурирована в соответствии с общепринятыми требованиями к кандидатским диссертациям и состоит из введения, обзора литературы, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы и списка литературы. Работа изложена на 158 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 48 рисунками, что обеспечивает наглядность и полноту представления экспериментальных данных. Библиографический список включает 199 источников (138 отечественных и 61 зарубежный), охватывающих ключевые аспекты регенеративной медицины, скаффолд-технологий и экспериментальной хирургии за последние 5-10 лет, что свидетельствует о глубокой проработке автором теоретической базы исследования.

Обзор литературы (Глава 1) выполнен на высоком методологическом уровне: последовательно раскрыты механизмы ранозаживления, патогенез

спаечной болезни брюшной полости, современные подходы к тканевой инженерии и клеточной биологии, а также проведён критический анализ преимуществ и ограничений существующих биоматериалов. Автор обоснованно выделяет коллаген морского происхождения как перспективную основу для создания персонализированных тканеинженерных конструкций, что логически подводит к формулировке цели и задач исследования.

Материалы и методы (Глава 2) изложены детально и воспроизводимо. Дизайн исследования выстроен последовательно: от *in vitro* оценки физико-механических и структурных свойств матриксов до поэтапной доклинической апробации на трёх независимых экспериментальных моделях абдоминальной патологии (десерозирование брюшины, скарификация купола слепой кишки, наложение однорядного узлового шва). Выбор моделей обоснован клинической релевантностью, а использование адекватных групп сравнения (коммерческие аналоги «Тахокомб», Aksolagen Membrane, нативный коллаген КРС, интактный контроль) позволяет достоверно оценить преимущества разработанного прекондиционированного матрикса. Методы исследования соответствуют современным стандартам биомедицинских испытаний. Статистическая обработка выполнена корректно с обязательной проверкой на нормальность распределения и применением параметрических и непараметрических критериев при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования (Глава 3) представлены системно, с чёткой привязкой к каждой поставленной задаче. Данные визуализированы в виде информативных графиков, гистологических микрофотографий и сводных таблиц, что облегчает восприятие динамики биодеградации, клеточной колонизации и репаративных процессов. Автор демонстрирует умение интерпретировать полученные результаты в контексте доказательной медицины, избегая необоснованных экстраполяций за пределы экспериментальной модели. Динамика снижения маркеров воспаления при одновременном ускорении коллагеногенеза в группе

от 24.09.2013 № 842, в ред. от 16.10.2024 г.), а ее автор, Денисов Артём Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9. Хирургия, 1.5.22. Клеточная биология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры общей и амбулаторной хирургии

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Минздрава России,

доктор медицинских наук

(Шифр специальности: 3.1.9. Хирургия),

доцент

 Александр Алексеевич Андреев

«08» мая 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Андреева Александра Алексеевича заверяю.

Начальник УК

 С.И. Скорынин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 394036, Воронежская область, г. Воронеж, улица Студенческая, д. 10, тел.: + 7(473) 259-89-90, e-mail: mail@vrngmu.ru, сайт: <https://vrngmu.ru/>