

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.

2022 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

На основании решения совместного заседания учебно-методической конференции Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины и Института клинической морфологии и цифровой патологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Применение антифибротических скаффолдов в регенеративной медицине (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на базе Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Файзуллин Алексей Леонидович, 1994 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончил с отличием ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский Университет) в 2017 году по специальности «31.05.01 Лечебное дело».

В 2017 году зачислен в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.3.2 Патологическая анатомия (14.03.02 Патологическая анатомия). Отчислен из аспирантуры в 2020 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1356/Ас от 23 декабря 2021 года выдана в ФГАОУ ВО Первом Московском государственном медицинском университете имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2021 года работает в должности младшего научного сотрудника Центра "Цифрового биодизайна и персонализированного здравоохранения" ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научный руководитель: Шехтер Анатолий Борухович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Биобанка Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Применение антифибротических скаффолдов в регенеративной медицине (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 Патологическая анатомия (14.03.02 Патологическая анатомия), принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу, содержащую цель, задачи, выводы и практические рекомендации. В целом работа Файзуллина А.Л. на тему «Применение антифибротических скаффолдов в регенеративной медицине (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)» является научным трудом, который имеет существенное значение для практического здравоохранения.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Тканевая реакция на имплантируемые конструкции ограничивает трансляцию искусственных органов и имплантируемых систем доставки лекарств в клиническую практику. Лекарственный препарат пирфенидон является антагонистом трансформирующего ростового фактора бета-1 и обладает выраженной антифибротической активностью. Пролонгированная локальная доставка антифибротического агента в участок имплантации конструкта может повысить его биологическую совместимость. Однако, клетки-мишени для предотвращения фибротической трансформации окружающей имплантат ткани не определены. Таким образом, поиск мишеней для таргетной терапии и оценка эффективности фармакологического контроля периимплантного фиброза являются актуальной задачей.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, обобщенные в научной работе Файзуллина А.Л. получены им самостоятельно в ходе работы в Институте регенеративной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Автором были проведены хирургическое моделирование гипертрофических рубцов и имплантации скаффолдов, забор и пробоподготовка аутопсийного материала, морфологический и иммуногистохимический анализ. Автором была проведена статистическая обработка полученных данных, интерпретация и анализ результатов комплекса

морфологических исследований. Результаты проведенного исследования были представлены в 12 научных публикациях.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных результатов определяется использованием достаточного количества биологических образцов (66 фрагментов тканей) лабораторных животных приобретенных в сертифицированном питомнике в количестве 14 особей, что является достаточным для получения достоверных результатов. Достоверность результатов подтверждается также применением известных морфологических и иммуногистохимических методов исследования с использованием сертифицированного научного оборудования, наборов антител и реактивов, строгим следованием исследовательским методикам. Анализ результатов проведен с применением современных методов количественной статистики и с применением стандартного, сертифицированного пакета программы GraphPad Prism, версия 8.00 для Windows (GraphPad Software, Inc). Достоверность первичной документации и личного участия Файзуллина А.Л. в проведении исследования отражена в Акте проверки первичной документации №371/Р от 14 декабря 2021.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В настоящей работе впервые показали, что рубцы, которые развиваются в модели раны на кроличьих ушах, отражают особенности человеческих зрелых гипертрофических рубцов кожи, а также определили срок их полного созревания – 3 месяца. Предложили классификацию стадий созревания гипертрофических рубцов на основе их морфологических паттернов, иммуногистохимического и физико-химического профилей внеклеточного матрикса. Полученные результаты позволили утверждать, что эта модель операции на ушах кроликов может быть применена для исследования фибротического компонента тканевой реакции на имплантированные биоматериалы при условии модификации – создания кожного кармана на ушах кроликов.

Впервые в проведенной работе применили для фармакологического контроля тканевой реакции на полилактидный имплантат антифибротический

препарат - пирфенидон. Выявили эффекты локальной доставки пирфенидона на развитие ПИФ на основании морфологических исследований. Результаты иммуногистохимического исследования расширили наши знания о роли гигантских многоядерных клеток инородных тел и миофибробластов в формировании периимплантной соединительнотканной капсулы.

Показали возможность антифибротической модификации полилактидного имплантата для повышения биосовместимости тканеинженерных конструкций на основе полимерных и комбинированных скаффолдов.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Результаты данной работы предлагают новое видение межклеточного взаимодействия гигантских многоядерных клеток инородных тел и фибробластов в периимплантных соединительнотканых капсулах. Антифибротическая модификация скаффолдов, оказав влияние на макрофаги в ранний имплантационный период, предотвратила миофибробластную трансдифференцировку фибробластов и разрастание соединительной ткани *de novo* в участке имплантации. Антифибротическая модификация применяемых в тканевой инженерии скаффолдов может позволить предотвратить постимплантационные осложнения в реконструированных органах, такие как стриктуры уретры, стенозы трахеи и рубцы кожи. К тому же, полученные данные о значимости ТРФбета-1 ассоциированной поляризации гигантских многоядерных клеток инородных тел открывают новые возможные мишени для пост-имплантационной терапии.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Результаты диссертационного исследования Файзуллина А.Л. отражены в 12 публикациях, в том числе в 9 статьях, опубликованных в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (9 статей в зарубежных научных изданиях, индексируемых Scopus, PubMed).

Файзуллиным А.Л. были определены динамические особенности стадийного созревания гипертрофических рубцов в модели на ушах кроликов. Была предложена оригинальная модель подкожной имплантации на ушах кроликов. Модель была использована для оценки антифибротических эффектов локальной и пролонгированной доставки пирфенидона. Были определены потенциальные мишени для предотвращения и лечения периимплантного фиброза: M2 гигантские многоядерные клетки инородных тел и миофибробласты.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты исследования были внедрены в учебный процесс Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) при изучении образовательной программы «Введение в регенеративную медицину», читаемой студентам по направлению подготовки 31.05.01 Лечебное дело (Акт №14 от 09.03.2022).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Локальный этический комитет ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) постановил одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Применение антифибротических скаффолдов в регенеративной медицине (экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)» (исполнитель – Файзуллин Алексей Леонидович), протокол № 06-19 от 15.05.2019.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Данная работа соответствует паспорту научной специальности 3.3.2 Патологическая анатомия (14.03.02 Патологическая анатомия).

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 7 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of

Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 2
иные публикации по результатам исследования, 3 публикации в сборниках
материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2
зарубежных конференций).

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в
международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed,
MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1) Solovieva, A.B. Is it possible to combine photodynamic therapy and
application of dinitrosyl iron complexes in the wound treatment? / A.B. Solovieva,
A.F. Vanin, A.B. Shekhter, N.N. Glagolev, N.A. Aksenova, V.D. Mikoyan, S.L.
Kotova, T.G. Rudenko, **A.L. Fayzullin**, P.S. Timashev // Nitric Oxide. – 2019. – Vol.
83. – P. 24-32. [Scopus, PubMed], статья

2) Shekhter, A.B. Physicochemical parameters of NO-containing gas flow
affect wound healing therapy. An experimental study / A.B. Shekhter, A.V. Pekshev,
A.B. Vagapov, V.I. Telpukhov, P.V. Panyushkin, T.G. Rudenko, **A.L. Fayzullin**,
N.A. Sharapov, A.F. Vanin // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2019.
– Vol. 128. – P. 193-201. [Scopus, PubMed], статья

3) Svistushkin, M.V. Collagen fibrillar structures in vocal fold scarring and
repair using stem cell therapy: a detailed histological, immunohistochemical and
atomic force microscopy study / M.V. Svistushkin, S.L. Kotova, A.B. Shekhter, V.M.
Svistushkin, A.A. Akovantseva, A.A. Frolova, **A.L. Fayzullin**, S.V. Starostina, E.A.
Bezrukov, R.B. Sukhanov // Journal of microscopy. – 2019. – Vol. 274. – P. 55-68.
[Scopus, PubMed], статья

4) Shekhter, A.B. Dose-dependent effect of plasma-chemical NO-containing
gas flow on wound healing. An experimental study / A.B. Shekhter, A.V. Pekshev,
A.B. Vagapov, A.V. Butenko, **A.L. Fayzullin**, T.G. Rudenko, N.A. Sharapov, N.B.
Serejnikova, V.N. Vasilets // Clinical Plasma Medicine. – 2020. – Vol. 19. – P.
100101. [Scopus, PubMed], статья

5) Solovieva, A. Broad-spectrum antibacterial and pro-regenerative effects of
photoactivated Photodithazine-Pluronic F127-Chitosan polymer system: In vivo
study / A. Solovieva, T. Rudenko, A. Shekhter, N. Glagolev, A. Spokoinyi, A.

Fayzullin, N. Aksenova, A. Shpichka, V. Kardumyan, P. Timashev // Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. – 2020. – Vol. 210. – P. 111954. [Scopus, PubMed], статья

6) **Fayzullin, A.** Local Delivery of Pirfenidone by PLA Implants Modifies Foreign Body Reaction and Prevents Fibrosis / A. Fayzullin, S. Churbanov, N. Ignatieva, O. Zakharkina, M. Tokarev, D. Mudryak, Y. Khristidis, M. Balyasin, A. Kurkov, E.N. Golubeva // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9. – P. 853. [Scopus, PubMed], статья

7) **Fayzullin, A.** Modeling of Old Scars: Histopathological, Biochemical and Thermal Analysis of the Scar Tissue Maturation / A. Fayzullin, N. Ignatieva, O. Zakharkina, M. Tokarev, D. Mudryak, Y. Khristidis, M. Balyasin, A. Kurkov, S. Churbanov, T. Dyuzheva, P. Timashev, A. Guller, A. Shekhter // Biology (Basel). – 2021. – Vol. 10. – P. 136. [Scopus, PubMed], статья

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Shekhter, A.B. Medical applications of collagen and collagen-based materials / A.B. Shekhter, **A.L. Fayzullin**, M.N. Vukolova, T.G. Rudenko, V.D. Osipychева, P.F. Litvitsky // Current medicinal chemistry. – 2019. – Vol. 26. – P. 506-516. [Scopus, PubMed], обзор

2) **Fayzullin, A.** Implantable Drug Delivery Systems and Foreign Body Reaction: Traversing the Current Clinical Landscape / A. Fayzullin, A. Bakulina, K. Mikaelyan, A. Shekhter, A. Guller // Bioengineering. – 2021. – Vol. 8. – P. 205. [Scopus, PubMed], обзор

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) **Fayzullin, A.** Chronic inflammation progression in tissue reaction to biomaterials: in vitro and in vivo immunomorphological study / A. Fayzullin, S. Churbanov, A. Kapitannikova, M. Tokarev, D. Mudryak, Y. Khristidis, A. Guller, A. Kurkov, P. Timashev, A. Shekhter // 14th World Congress of Inflammation 2018. Sydney, 15-19 September 2019. – P.76

2) **Файзуллин, А.Л.** Локальная доставка пирфенидона для контроля периимплантного фиброза: эксперимент in vivo/ Файзуллин А.Л., Чурбанов С.Н., Капитанникова А.Ю., Токарев М.В., Мудряк Д.Л., Христидис Я.И.,

Гуллер А.Е., Курков А.В., Бутенко А.В., Тимашев П.С., Шехтер А.Б. // Гены и клетки №4, Приложение «Сборник материалов IV Национального конгресса по регенеративной медицине». Москва, 20–23 Ноября 2019 г. – С.240

3) **Fayzullin, A.L.** Pirfenidone inhibited peri-implant fibrosis through foreign-body giant cell repolarization: in vivo immunomorphological study / A. Fayzullin, S. Churbanov, A. Guller, M. Tokarev, D. Mudryak, A. Butenko, P. Timashev, A. Shekhter // Pan pacific connective tissue societies symposium 2020. Melbourne, 24-26 November 2020. – P.83

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) 10я Международная Конференция по Наномедицине 2019 (Сидней, Австралия).

2) Конференция по Биомиметике в Биоинженерии 2019 (Брисбен, Австралия).

3) 14й Всемирный Конгресс по Воспалению (Сидней, Австралия).

4) IV Национальный конгресс по регенеративной медицине 2019 (Москва, Россия).

5) Симпозиум Пантихоокеанского Общества Соединительной Ткани 2020 (Мельбурн, Австралия).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Файзуллина Алексея Леонидовича «Применение антифибротических скаффолдов в регенеративной медицине

(экспериментально-морфологическое и молекулярно-генетическое исследование)» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 Патологическая анатомия (14.03.02 Патологическая анатомия).

Заключение принято на совместном заседании учебно-методической конференции Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины и Института клинической морфологии и цифровой патологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 18 чел.

Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 3 от 11 марта 2022 г.

Председательствующий на заседании:

доктор химических наук,
Директор Научно-технологического
парка биомедицины
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



П.С. Тимашев