

Заключение диссертационного совета ДСУ 208.003.02 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук

аттестационное дело № 74.01-07/293 -2023

решение диссертационного совета от 29 декабря 2023 года, протокол № 3

О присуждении Антошину Артему Анатольевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Биодеградируемые матрицы на основе фибриллярного коллагена для аугментационной уретропластики», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, по специальности 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия принята к защите 28 ноября 2023г., (протокол заседания №2) диссертационным советом ДСУ 208.003.02, созданным при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0863 от 18.07.2022 г.).

Антошин Артем Анатольевич, 17 ноября 1995 года рождения, в 2019 году окончил ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело».

В 2019 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 14.03.02 Патологическая анатомия.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1771/Ао от 18.08.2023 года выдана в ФГАОУ ВО Первом Московском государственном медицинском университете имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2023 года работает в должности руководителя Центра инновационных коллагеновых разработок Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Диссертация на тему «Биодеградируемые матрицы на основе фибриллярного коллагена для аугментационной уретропластики» на соискание ученой степени кандидата биологических наук, по специальности 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия, выполнена на базе Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

доктор химических наук, доцент ТИМАШЕВ ПЕТР СЕРГЕЕВИЧ, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), научный руководитель Научно-технологического парка биомедицины.

Официальные оппоненты:

ШИРМАНОВА МАРИНА ВАДИМОВНА, кандидат биологических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Научно-исследовательский институт экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий, заместитель директора по науке;

РИЗВАНОВ АЛЬБЕРТ АНАТОЛЬЕВИЧ, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт

фундаментальной медицины и биологии, научно-исследовательская лаборатория OpenLab «Генные и клеточные технологии», главный научный сотрудник.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, Баклаушевым Владимиром Павловичем, заведующим Центром биомедицинских технологий, указало, что диссертационная работа Антошина Артема Анатольевича на тему: «Биодеградируемые матрицы на основе фибриллярного коллагена для аугментационной уретропластики», - представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченным научным трудом, в котором решена актуальная задача по разработке оригинального метода производства коллагеновой тканеинженерной матрицы и клеточного конструкта на её основе для использования в уретропластике, имеющим существенное значение для области биоинженерии, что имеет важное научно-практическое значение для специальности 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия.

По своей актуальности, научной новизне, методическому уровню исполнения, объему проведенного исследования, теоретической и научно-практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам автор, Антошин Артем Анатольевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия (биологические науки).

Соискатель имеет 10 печатных работ, все по теме диссертации общим объёмом 3,375 печатных листа, в том числе 6 статей в международной базе данных Scopus; 1 иная публикация по теме диссертационного исследования; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Semipermeable barrier-assisted electrophoretic deposition of robust collagen membranes / **A. Antoshin**, O. Dubinin, L. Miao [et al.] // **Journal of Materials Science**. – 2023. – Vol. 58 – P. 9675–9697. [Scopus].

2. LIFT of cell spheroids: Proof of concept / **A. Antoshin**, E. Minaeva, P. Koteneva [et al.] // **Bioprinting**. – 2023. – Vol. 34. – E00297. [Scopus].

3. Laser Bioprinting with Cell Spheroids: Accurate and Gentle / E.D. Minaeva, **A.A. Antoshin**, N. V. Kosheleva [et al.] // **Micromachines**. – 2023. – Vol. 14. – Issue 6. – Article number: 1152. [Scopus, PubMed].

4. LIFT-bioprinting, is it worth it? / **A.A. Antoshin.**, S.N. Churbanov, N.V. Minaev [et al.] // **Bioprinting**. – 2019. – Vol. 15. – E00052. [Scopus].

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

доктора химических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории твердофазных химических реакций, Государственного бюджетного учреждения науки Институт синтетических полимерных материалов имени Н.С. Ениколопова Российской академии наук - Акоповой Татьяны Анатольевны; кандидата физико-математических наук, заведующего лабораторией «Лазерная наноинженерия», Институт фотонных технологий Федеральный научно- исследовательский центр «Кристаллография и фотоника» РАН Минаева Никиты Владимировича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана технология электрофоретического осаждения с полупроницаемым барьером, позволяющая производить механически прочные бездефектные матрицы на основе фибриллярного коллагена;

выявлено, что производимые матрицы являются полностью биосовместимыми, однако их химическая сшивка приводит к более медленной резорбции и вызывает профибротический ответ при подкожной имплантации;

доказано, что полученные на основе химически несшитых коллагеновых матриц Янус-матрицы могут использоваться для аугментационной уретропластики на модели кролика, способствуя полной эпителизации дефекта и отсутствию стриктурирования;

разработана технология биопечати при помощи лазерно-индуцированного прямого переноса, позволяющая наносить клеточный компонент на Янус-матрицы для получения тканеинженерного конструкта уретры.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

научно обоснованы положения, позволяющие применять технологии электрофоретического осаждения (реконструирование коллагена) и лазерно-индуцированного прямого переноса (биопечати) для создания тканеинженерных конструктов уретры;

применительно к проблематике диссертационного исследования **использованы:** инновационные методы по реконструированию коллагена и биопечати клеток; современные методы исследования физико-химических свойств созданных матриц, их биосовместимости *in vitro* (на двух типах клеток) и *in vivo*

(на двух животных моделях), современные методы гистологического и морфометрического анализа, а также статистической обработки полученных данных;

разработана технология реконструирования фибриллярного коллагена для производства матриц, механические свойства которых могут варьироваться в широких диапазонах в зависимости от химической сшивки;

проведен сравнительный анализ структурных, механических и биологических свойств химически несшитых и сшитых коллагеновых матриц;

изложены аргументы в пользу применения химически несшитых фибриллярных коллагеновых матриц для последующего производства Янус-матриц;

установлены особенности биологического ответа на модели аугментационной уретропластики у кроликов при использовании Янус-матриц в качестве имплантатов.

разработана технология биопечати модельного тканеинженерного конструкта уретры путем нанесения клеточного компонента в виде сфероидов на Янус-матрицы с высокой выживаемостью;

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

внедрены в учебный процесс Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) результаты диссертационного исследования для преподавания образовательных курсов: «3D принтинг», «Биопечать», «Введение в регенеративную медицину»;

принята к внедрению в промышленное производство коллагеновых биоматериалов ЗАО «Зеленая дубрава» разработанная в рамках диссертации технология электрофоретического осаждения с полупроницаемым барьером;

получена премия автором от Правительства Москвы молодым ученым за 2021 год в области разработок для биотехнологий по результатам разработки технологии лазерно-индуцированного прямого переноса.

доказана эффективность выполнения аугментационной уретропластики при помощи полученной Янус-матрицы на модели кролика, что позволяет в дальнейшем перейти к клиническим испытаниям матрицы;

разработаны и представлены практические рекомендации по использованию принципов электрофоретического осаждения и лазерно-индуцированного прямого переноса для создания трансплантатов, пригодных для использования в целях уретропластики.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

результаты получены при помощи комплекса методов биоинженерии по созданию заменителя органа (уретры): реконструирование белка (коллагена), биопечать клеточного компонента (сфероидов). Был применен широкий комплекс методов по исследованию полученных коллагеновых матриц и тканеинженерных конструкторов на их основе: морфологическое и структурное исследование (фазово-контрастная, атомно-силовая, сканирующая электронная микроскопия), анализ физико-химических свойств (механические испытания, ИК-спектроскопия, гель-электрофорез, определение остаточной ДНК, реометрия), определение биологической совместимости *in vitro* (тесты Alamar Blue®, Picogreen®, Живой/Мертвый, конфокальная и фазово-контрастная микроскопия), определение биологической совместимости *in vivo* (подкожная имплантация, аугментационная уретропластика, гистологический, иммуногистохимический и морфометрический анализ);

теория диссертационного исследования построена на основании результатов всестороннего и систематического анализа литературных данных, представленных по рассматриваемой теме исследования;

идея базируется на изучении эффективности и недостатков применения различных имплантов для осуществления уретропластики, реального клинического запроса от практикующих врачей-урологов;

использованы оригинальные методы для создания коллагеновых матриц и тканеинженерных конструкторов на их основе; проанализированы их механические, структурные и биологические свойства; доказана эффективность применения

коллагеновых матриц на модели аугментационной уретропластики у кроликов; проведено сопоставление полученных данных экспериментов с результатами ранее проведенных исследований по проблематике диссертационной работы;

применены современные методы сбора, анализа и статистической обработки научных данных. Результаты диссертационного исследования опубликованы в авторитетных международных рецензируемых научных журналах, что позволяет говорить о достоверности полученных результатов; статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи компьютерной программы GraphPad Prism версии 9.0.

Личный вклад соискателя: является определяющим на протяжении всех этапов диссертационного исследования, от постановки цели и задач до формулирования практических рекомендаций. Автору принадлежит ведущая роль при разработке технологии производства механически прочных коллагеновых матриц, а также технологии биопечати на полученные матрицы клеточных сфероидов с высокой выживаемостью. Автор лично осуществил большинство исследований по физико-химической и структурной характеристике, принимал непосредственное участие в биологических экспериментах *in vitro* и имплантационных экспериментах *in vivo*, а также самостоятельно обрабатывал и интерпретировал полученные результаты, представлял их на конференциях, подготавливал научные публикации по результатам выполненной работы.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени научных работах, в которых изложены основные фундаментальные и прикладные результаты диссертации и по своей актуальности, научной новизне, методическому уровню исполнения, объему проведенного исследования, теоретической и научно-практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский

Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

В ходе заседания были заданы уточняющие вопросы, на которые соискатель Антошин Артем Анатольевич дал исчерпывающие ответы.

На заседании 29 декабря 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи, направленной на создание тканеинженерного конструкта уретры на основе механически прочных коллагеновых Янус-матриц для использования в уретропластике, что имеет важное значение для специальности 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия, присудить Антошину Артему Анатольевичу ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении открытого голосования (заседание проводилось в интерактивном режиме) диссертационный совет в количестве 12 человек (7 - очно, 5 - дистанционно), присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 16 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: «за присуждение ученой степени» - 12, «против присуждения ученой степени» - нет.

Председатель диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор




М.В. Немцова

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН


А.Н. Лукашев

29 декабря 2023 года