

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора, главного научного сотрудника научно-исследовательской лаборатории OpenLab «Генные и клеточные технологии», Институт фундаментальной медицины и биологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Ризванова Альберта Анатольевича на диссертационную работу Антошина Артема Анатольевича «Биодеградируемые матрицы на основе фибриллярного коллагена для аугментационной уретропластики», представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия

### Актуальность избранной темы

Стриктура уретры является довольно распространенной причиной обращения пациентов к урологу. В последние годы количество обращений пациентов с данной патологией неуклонно растет. Стриктуры оказывают существенное негативное влияние на качество жизни пациентов, а также могут приводить к серьезным осложнениям, варьирующимся от инфекций мочевыводящих путей до острой почечной недостаточности.

Чаще всего лечение стриктур уретры хирургическое, и для этих целей в качестве имплантата используют аутологичную слизистую щеки. Однако её применение в ряде случаев является невозможным, вследствие чего клиницистами и учеными ведется поиск альтернативных решений. Одним из них является применение искусственных имплантов уретры на основе коллагена. Коллаген – это белок с природной биосовместимостью и про-регенеративными свойствами, который разрешен к клиническому применению.

Тем не менее, ныне существующие методы производства коллагеновых имплантов для уретропластики не удовлетворяют клиническим потребностям.



Применение децеллюлязованных тканей животных может быть связано с плохой контролируемостью биодеградациии и иммунным ответом, в то время как реконструированные коллагеновые импланты обладают плохими механическими свойствами. В связи с этим, диссертация Антошина А.А., связанная с разработкой технологий производства коллагеновых имплантов с необходимыми для уретропластики свойствами является крайне актуальной и весомой с точки зрения биоинженерии.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность сформулированных научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы Антошина А.А. обеспечивается качественно проработанным общим дизайном работы, применением современных методов исследования на сертифицированном высокоточном и высокотехнологичном оборудовании, а также соответствием выдвинутых научных гипотез фактически полученным результатам исследований.

Задачи диссертационного исследования полностью соответствуют поставленной цели. Их достижение было обусловлено, в частности, высоким методическим уровнем: разработкой оригинальных технологий создания коллагенового матрикса (на основе электрофоретического осаждения с полупроницаемым барьером) и заселения его клетками (на основе лазерно-индуцированного прямого переноса), исследованием физико-химических свойств разработанного материала, его структурных особенностей, а анализом биосовместимости матриц как на моделях *in vitro*, так и *in vivo*.

Полученные автором результаты диссертационного исследования, свидетельствующие об эффективности разработанного коллагенового биоматериала в лечении стриктур уретры на модели аугментационной уретропластики у кроликов, предоставляют достаточно убедительные доказательства для формирования соответствующих выводов и рекомендаций, в частности, для их дальнейшего применения как в фундаментальных и прикладных



научных исследованиях в области биомедицины, так и практическом здравоохранении.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования обусловлена применением современных методов анализа, следованием мировым общепризнанным стандартам и протоколам исследований, грамотным применением различных статистических методов, гарантирующим статистическую значимость выявленных различий, а также публикацией результатов диссертационного исследования в международных рецензируемых научных журналах преимущественно первого квартиля (Scopus).

В диссертационной работе Антошина А.А. была впервые разработана методика электрофоретического осаждения коллагеновых биоматериалов при помощи полупроницаемого барьера, в результате которой автору удалось получить бездефектные коллагеновые матрицы, обладающие достаточной механической прочностью для их хирургического применения.

Впервые полученные данным методом коллагеновые матрицы были испытаны на модели аугментационной уретропластики у кроликов. При этом отсутствие стриктурирования на довольно продолжительном сроке наблюдения - 180 дней - является достаточным для утверждения об их однозначной эффективности *in vivo*, в том числе, в сравнении с результатами других исследователей.

Впервые была разработана оригинальная технология лазерно-индуцированного прямого переноса клеточных сфероидов с выживаемостью до 95%, при помощи которой автору удалось создать на основе коллагеновых матриц модельный тканеинженерный конструкт уретры. Кроме того, была продемонстрирована и высокая прецизионность данного метода переноса сфероидов, что выгодно отличает его от других методов по переносу (биопечати)



клеточных сфероидов и открывает широкие возможности для дальнейших исследований.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные результаты исследования содержат практическое решение одной из важных проблем, возникающих при реконструкции коллагена, а именно – неудовлетворительные механические свойства реконструированных коллагеновых тканеинженерных матриц. При помощи разработанного метода электрофоретического осаждения с полупроницаемым барьером автору удалось получить плотные, прочные и бездефектные коллагеновые матрицы, обладающие высоким потенциалом для хирургического применения, в частности, в области урологии для лечения стриктур уретры.

Продемонстрированный новый метод по биопечати 3D-клеточных сфероидов при помощи лазерно-индуцированного прямого переноса (LIFT) является ценной альтернативой ныне существующим методам биопечати сфероидов, таких как экструзионная или капельная биопечать. Ключевой особенностью LIFT является его способность к точному нанесению сфероидов в заданной геометрии, с высокой плотностью, а в перспективе – и с высокой скоростью. Данный метод может послужить решением не только для создания тканеинженерных конструкторов различных органов с высокой выживаемостью, но и открыть широкие возможности для проведения фундаментальных исследований в области клеточной биологии.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту научной специальности 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия, областям исследований по п.10 «Создание заменителей органов и тканей», п. 18 «Выращивание методами регенеративной медицины органов и тканей для компенсации утраченных или компенсации их пониженных физиологических функций».



## **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

Материалы диссертации в полной мере отражены в 10 научных работах, из них 6 статей опубликовано в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus; 1 иная публикация по теме диссертационного исследования; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

## **Структура и содержание диссертации**

Диссертантом убедительно обоснована актуальность выбранной тематики диссертационной работы. В работе четко сформулирована цель, задачи, положения и выводы. Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 167 страницах машинописного текста, состоит из стандартных глав: введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Содержит 45 рисунков и 6 таблиц. Список литературы включает 260 источников, из которых 3 отечественных и 257 иностранных.

Во введении автором подчеркнута актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи исследования, обоснована необходимость выполнения данной научной работы, также представлены положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В первой главе (обзор литературы) автор подробно описал типы тканеинженерных матриц, используемых для уретропластики, способы их производства, описал преимущества и недостатки каждого способа, а также охарактеризовал основные методы, примененные в данной диссертационной работе – электрофоретическое осаждение и лазерно-индуцированный прямой перенос.

Во второй главе подробно изложены основные материалы и методы исследования, спектр которых довольно широк. Для удобства восприятия и



систематизации второй главы автором составлена удобная для восприятия общая схема дизайна диссертационного исследования. Описание методов также сопровождается достаточным количеством иллюстраций и схем.

В третьей главе отражены результаты собственных исследований. В данной главе диссертантом полноценно изложены результаты разработки технологии электрофоретического осаждения с полупроницаемым барьером, установлены свойства исходных коллагеновых матриц и показана их биосовместимость, описаны свойства созданных на основе исходных матриц Янус-матриц, показана их эффективность для лечения стриктур уретры на сроке наблюдения 180 дней, дано описание способа заселения Янус-матриц клеточными сфероидами при помощи разработанной технологии лазерно-индуцированного прямого переноса с высокой выживаемостью (>95%).

В четвертой главе диссертант подробно интерпретировал полученные результаты, сформулированные логические выводы подкреплены ссылками на авторитетные международные источники, обсуждение результатов выстроено последовательно и логично.

В заключении диссертации отражены основные результаты исследования. Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных автором результатов, полностью соответствуют поставленным целям и задачам, они обоснованы и являются логичным окончанием проведенной работы. Диссертационная работа написана А.А Антошиным самостоятельно. Выдвигаемые на защиту научные положения свидетельствуют о личном вкладе диссертанта в область исследования.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Текст автореферата в полной мере отражает основные положения и выводы, представленные в диссертации и выносимые на защиту.



## **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация оформлена в полном соответствии с требованиями ГОСТ 7.0.11-2011, приведены практические рекомендации по использованию полученных результатов и сформулированных научных выводов. Работа имеет важное научно-практическое значение для области биоинженерии и медицины, поскольку описывает два новых метода создания тканеинженерных конструктов: электрофоретическое осаждение с полупроницаемым барьером и лазерно-индуцированный прямой перенос клеточных сфероидов. Принципиальных замечаний к работе нет. Не умаляя ценности диссертационного исследования, считаю возможным задать несколько вопросов:

- В литературе встречаются исследования с более длительным периодом наблюдения (9 и 12 месяцев). Стоит ли в вашем случае ожидать также положительных результатов и на этих сроках?
- Как при имплантации Янус-матрицы хирург может определить пористую и непористую сторону?
- Почему в качестве биочернил для лазерно-индуцированного прямого переноса сфероидов вы выбрали гиалуроновую кислоту?

## **Заключение**

Диссертация Антошина Артема Анатольевича «Биодеградируемые матрицы на основе фибриллярного коллагена для аугментационной уретропластики» представляет собой законченную самостоятельно выполненную научно-квалификационную работу, направленную на решение задачи по созданию тканеинженерной матрицы на основе коллагена для применения в качестве трансплантата при проведении операций по уретропластике, имеющую важное значение для области биоинженерии.

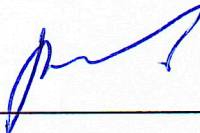
По своей актуальности, новизне, практической значимости, объему проведенных исследований работа соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном



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 диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Антошин Артем Анатольевич, достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия.

**Официальный оппонент:**

доктор биологических наук, профессор,  
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский)  
федеральный университет», Институт  
фундаментальной медицины и биологии,  
научно-исследовательская лаборатория  
OpenLab «Генные и клеточные технологии»,  
главный научный сотрудник



/ Ризванов А. А.

Подпись д.б.н., профессора Ризванова А.А. «ЗАВЕРЯЮ»

11.12.2023

Первый проректор – проректор  
по научной деятельности  
ФГАОУ ВО «Казанский  
(Приволжский) федеральный  
университет», д.н., профессор



/ Тяурский Д.А.

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»**

Адрес: 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18.

Телефон: +7 (843) 233-71-09

E-mail: public.mail@kpfu.ru