

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

_____ А.А. Свистунов

_____ 2023 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

На основании решения учебно-методического заседания Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) № 8 от 21 августа 2023 года.

Диссертация «Биодеградируемые матрицы на основе фибриллярного коллагена для аугментационной уретропластики» на соискание ученой степени кандидата биологических 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).

Антошин Артем Анатольевич, 1995 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончил ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский Университет) в 2019 году 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.

Отчислен из аспирантуры в 2022 году в связи с окончанием обучения.

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.

Научный руководитель:

Тимашев Петр Сергеевич, доктор химических наук, доцент, директор 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 «Биодеградируемые матрицы на основе фибриллярного коллагена для аугментационной уретропластики», представленного на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия, 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 Антошина А.А. на тему «Биодеградируемые матрицы на основе фибриллярного коллагена для аугментационной уретропластики» является научным трудом, который имеет существенное значение для практического здравоохранения.

Результаты диссертационного исследования также имеют высокую прикладную значимость с точки зрения промышленного применения. Разработана коммерчески применимая и масштабируемая технология получения коллагеновых матриц для использования в хирургических целях, доказана её эффективность и безопасность.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Стриктура уретры – это распространенное урологическое заболевание, лечение которого чаще всего хирургическое. Одной из наиболее распространенных операций является аугментационная уретропластика с использованием аутооттрансплантата.

В ряде случаев забор аутооттрансплантата может быть связан с осложнениями и ограничениями в донорской зоне, поэтому в качестве альтернативы аутооттрансплантатам для пластики уретры предпринимаются попытки использования тканеинженерных матриц.

Разработка тканеинженерных матриц с оптимальными механическими свойствами и биосовместимостью, способных предотвратить вторичное стриктурирование в месте имплантации, является актуальной проблемой на сегодняшний день.

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

Научные результаты, обобщенные в научной работе Антошина А.А. получены им самостоятельно в ходе работы в Институте регенеративной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Автору принадлежит ведущая роль в разработке технологии электрофоретического осаждения с полупроницаемым барьером, а также биопечати при помощи лазерно-индуцированного прямого переноса клеточных сфероидов. Автор принимал участие в биологических экспериментах *in vitro* и *in vivo*, самостоятельно планировал и проводил эксперименты по физико-химической характеристике коллагеновых матриц, обрабатывал, анализировал и интерпретировал результаты исследований. Результаты проведенного исследования были представлены в 10 научных публикациях.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных результатов определяется репрезентативным объемом проведенных экспериментальных исследований: в физико-химических и биологических испытаниях было проанализировано не менее 5 образцов в каждой исследуемой группе; в эксперименте подкожной имплантации участвовало 20 крыс, аугментационной уретропластики – 18 кроликов, что является достаточным для получения достоверных данных.

Достоверность результатов подтверждается также применением современных методов исследования, использованием сертифицированного научного оборудования и реактивов, строгим следованием общепризнанным исследовательским протоколам, статистической обработкой полученных данных с использованием современных методов количественной статистики.

Для анализа и представления научных результатов использовалась сертифицированная компьютерная программа - GraphPad Prism, версия 9.5.1 для macOS (GraphPad Software, США). Полученные в рамках диссертационного исследования научные результаты легли в основу написания статей, опубликованных в высокорейтинговых зарубежных журналах 1-2 квартилей, успешно пройдя процедуру независимой оценки рецензентами – экспертами в области биоинженерии, материаловедения, биологии.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В настоящей работе была разработана технология электрофоретического осаждения с полупроницаемым барьером (ЭФО-ППБ) для производства механически прочных бездефектных матриц из фибриллярной суспензии

коллагена. Полученные результаты позволили утверждать, что данная технология является безопасной, а производимые материалы –биосовместимы *in vitro* и *in vivo*.

Из электрофоретически осажденных коллагеновых матриц были получены Янус-матрицы, которые доказали свою эффективность в качестве трансплантата для аугментационной уретропластики. Было показано, что разработанный дизайн Янус-матриц способствует почти полной регенерации стенки уретры к 180 дню эксперимента и предотвращает развитие стриктур у животных.

Была разработана технология биопечати клеточных сфероидов при помощи лазерно-индуцированного прямого переноса (LIFT) с Пи-шейпером. Установлено, что использование Пи-шейпера в сравнении с традиционным способом LIFT-биопечати позволяет существенно увеличить выживаемость клеток после биопечати. Разработанной технологией LIFT был впервые создан модельный тканеинженерный конструкт (ТИК) уретры.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Разработанная методика ЭФО-ППБ продемонстрировала высокий потенциал для производства коллагеновых матриц, которые могут быть использованы в хирургических целях.

Данное диссертационное исследование, в частности, имеет высокое практическое значение для развития методики уретропластики с использованием коллагеновых тканеинженерных матриц как альтернативу традиционному методу лечения стриктур уретры с помощью буккального трансплантата.

Тканеинженерный конструкт уретры, полученный с использованием разработанного метода LIFT-биопечати с Пи-шейпером, сможет в будущем применяться для сложных случаев уретропластики, где применение клеточных конструктов имеет большой шанс успеха. Более того, разработанный способ LIFT-биопечати универсален и открывает широкие возможности для создания других тканеинженерных конструктов (кожи, печени, сердца, сосудов) или органов (платформ) на чипе с высокой выживаемостью клеток.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Результаты диссертационного исследования Антошина А.А. отражены в 10 публикациях, в том числе в 6 статьях, опубликованных в журналах, индексируемых международной базой данных Scopus.

Антошиным А.А. была описана технология ЭФО-ППБ и продемонстрированы биологические и физико-химические свойства получаемых коллагеновых матриц. Было произведено сравнение механических свойств ЭФО-ППБ коллагеновых матриц и коммерческих аналогов. Даны практические рекомендации по использованию полученных матриц в клинической практике.

Были определены основные факторы, влияющие на процесс и качество LIFT-биопечати. Разработан оригинальный алгоритм подбора параметров LIFT для стабильной и воспроизводимой биопечати. Предложена новая модификация LIFT с использованием Пи-шейпера для биопечати тканеинженерных конструктов с высокой выживаемостью.

- **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) для преподавания образовательных курсов:

- «3D принтинг», читаемый бакалаврам по направлению подготовки 22.03.01 Материаловедение и технологии материалов;

- «Биопечать», читаемый магистрантам по направлению подготовки 06.04.01 Биология;

- «Введение в регенеративную медицину», читаемый бакалаврам по направлениям подготовки 28.03.03 Наноматериалы, 22.03.01 Материаловедение и технологии материалов, магистрантам по направлениям подготовки 06.04.01 Биология, 28.04.03 Наноматериалы, 22.04.01 Материаловедение и технологии материалов (Акт № 285-У от 27.07.2023).

Результаты исследования были внедрены в промышленное производство коллагеновых биоматериалов ЗАО «Зеленая Дубрава» (Акт № б/н от 26.09.2023).

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

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Биодеградируемые матрицы на основе фибриллярного коллагена для аугментационной уретропластики» (исполнитель – Антошин Артем Анатольевич), протокол № 07-23 от 27.04.2023.

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия, в том числе, следующим направлениям исследований согласно пунктам:

-10 (создание заменителей органов и тканей);

-18 (выращивание методами регенеративной медицины органов и тканей для компенсации утраченных или компенсации их пониженных физиологических функций).

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

По результатам исследования автором опубликовано 10 научных работ, 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.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий /ВАК при Минобрнауки России:

- 1) Laser-induced forward transfer hydrogel printing: a defined route for highly controlled process / V. Yusupov, S. Churbanov, E. Churbanova, K. Bardakova, **A. Antoshin**, S. Evlashin, P. Timashev, N. Minaev // International journal of bioprinting. – 2020. – Т. 6. – № 3. – С.1-16. [Scopus, PubMed].

- 2) LIFT of cell spheroids: Proof of concept / **A. Antoshin**, E. Minaeva, P. Koteneva [et al.] // *Bioprinting*. - 2023. - Т. 34. - С. e00297. [Scopus].
- 3) Laser Bioprinting with Cell Spheroids: Accurate and Gentle / E.D. Minaeva, **A.A. Antoshin**, N. V. Kosheleva [et al.] // *Micromachines*. - 2023. - Т. 14. - № 6. - С. 1152. [Scopus, PubMed].
- 4) Semipermeable barrier-assisted electrophoretic deposition of robust collagen membranes / **A. Antoshin**, O. Dubinin, L. Miao [et al.] // *Journal of Material Science*. Springer US. - 2023. – Т. 58 – № 23. - С. 9675-9697. [Scopus].
- 5) 3D or not 3D: a guide to assess cell viability in 3D cell systems / P. Bikmulina., N. Kosheleva, Y. Efremov, **A. Antoshin**, Z. Heydari, V. Kapustina, V. Royuk, V. Mikhaylov, V. Fomin, M. Vosough, P. Timashev, Y. Rochev, A. Shpichka // *Soft Matter*. Royal Society of Chemistry. - 2022. - Т. 18 - № 11. - С. 2222–2233. [Scopus].
- 6) LIFT-bioprinting, is it worth it? / **A.A. Antoshin.**, S.N. Churbanov, N.V. Minaev [et al.] // *Bioprinting*. Elsevier B.V. - 2019. - Т. 15. - С. e00052. [Scopus].

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

- 1) Установка для исследования лазерно-индуцированного переноса гелевых микрокапель с живыми клеточными и микробными объектами / Н.В. Минаев, В.И. Юсупов, Е.С. Чурбанова, С. Н. Чурбанов, В.И. Жигарьков, **А.А. Антошин** // *Приборы и техника эксперимента*. – 2019. – № 1. – С. 153-155.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

- 1) **Antoshin, A.A.** Applying LIFT-technology for vasculature formation in tissue and organ engineering / A.A. Antoshin, M.D. Fedyakov, M.S. Sobolevskaya, S.N. Churbanov, N.V. Minaev, A.I. Shpichka, P.S. Timashev // 2018 International Conference Laser Optics (ICLO). Saint-Petersburg, 4-8 June 2018. - P. 475.
- 2) Минаева Е.Д. Исследование процесса лазерно-индуцированного прямого переноса агрегатов из живых клеточных культур – клеточных сфероидов / Е.Д. Минаева, **А.А. Антошин**, Н.В. Минаев // XI Международная

конференция по фотонике и информационной оптике: Сборник научных трудов. Москва, 26-28 января 2022 г. - С. 114

- 3) **Антошин А.А.** Применение фибриллярных коллагеновых матриц с Янус-структурой для аугментационной уретропластики/ А.А. Антошин, Б.П. Ершов, А.Н. Гилязова, С.Ю. Волошин, Е.В. Истранова, Я.И. Христидис, А.Л. Файзуллин, Д.В. Бутнару, П.С. Тимашев // Современные тренды в биофотонике – 2023: сборник тезисов докладов. Нижний Новгород, 3-5 июля 2023 г. -С. 60

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) 18-ой Международной конференции «Оптика Лазеров» 2018 (Санкт-Петербург, Россия)
- 2) Научной конференции для студентов и молодежи «Клиническая медицина и фармация – 2021» (Харбин, Китай; онлайн)
- 3) VI Всероссийском молодежном научном форуме «Наука будущего – наука молодых» 2021 (Москва, Россия)
- 4) XI Международной конференции по фотонике и информационной оптике 2022 (Москва, Россия)
- 5) Семинаре «Современные тренды в биофотонике 2023» (Нижний Новгород, Россия)
- 6) Международном симпозиуме регенеративной медицины; хронические и дегенеративные заболевания 2022 (Тегеран, Иран; онлайн)
- 7) VI международная конференция «Актуальные проблемы регенеративной медицины и имплантологии. 3D-принтинг и 3D-биопринтинг» 2022 (Ставрополь, Россия; онлайн)

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),

утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Антошина Артема Анатольевича «Биодеградируемые матрицы на основе фибриллярного коллагена для аугментационной уретропластики» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия.

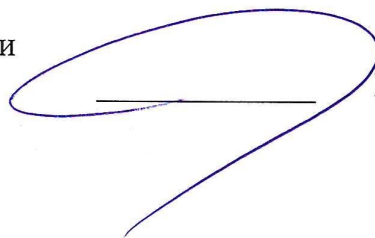
Заключение принято на учебно-методическом заседании Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 53 чел.

Результаты голосования: «за» – 40 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 8 от 21 августа 2023 г.

Председатель на заседании:

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



П.С. Тимашев