

## «УТВЕРЖДАЮ»

ректор федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Ярославский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

д.м.н., профессор, академик РАН

Хохлов Александр Леонидович

«04» мая 2026 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Гарифулина Равиля Расимовича «Влияние аутологичного лейкоконцентрата, обогащенного генетическим материалом, на посттравматическую регенерацию спинного мозга у свиней», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология

### Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Гарифулина Р.Р. посвящена одной из актуальных медицинских проблем в области нейрохирургии и травматологии – поиску эффективных терапевтических средств преодоления последствий позвоночно-спинномозговой травмы. В настоящее время возможность решения указанной проблемы связывают с применением генных и генно-клеточных технологий. Диссертант в своей работе обращает внимание на три варианта нейротрофических факторов – глиальный нейротрофический фактор (GDNF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и молекулу клеточной адгезии нейронов (NCAM), а также аутологичные лейкоциты, применение комбинации которых имеет перспективы в качестве персонифицированной генно-клеточной терапии.

Стоит отметить, что значимую актуальность в работу Гарифулина Р.Р. вносят, во-первых, исследования последствий патологических сдвигов при травме спинного мозга (ТСМ), которые развиваются в областях, удаленных от первичного очага повреждения, но функционально связанных с ним. Раскрытие механизмов распространения вторичного повреждения спинного мозга в ростральном и каудальном направлениях, позволит использовать новые данные при выборе тактики лечения и реабилитации пациентов с ТСМ. Во-вторых, выполнение исследований на крупных животных (свиньи), которые имеют много анатомо-физиологических сходств с человеком, позволяет более объективно подойти к трансляции в клинические условия, минимизируя экономические потери в случае отсутствия эффективности генно-клеточной терапии на доклиническом этапе. Вышеизложенное позволяет рассматривать диссертационное исследование Гарифулина Р.Р. как актуальное, а выбор темы вполне обоснованным.

#### **Основное содержание диссертационной работы**

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и содержит введение, главу 1 «Обзор литературы», главу 2 «Материал и методы», главу 3 «Результаты собственного исследования», главу 4 «Обсуждение результатов», заключение, выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы, содержащий 262 источника. Работа иллюстрирована 26 рисунками, 9 таблицами. Во введении обосновываются актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов работы. В обзоре литературы представлены данные, освещающие современное состояние изучаемой проблемы. Дано детальное описание морфо-функциональных изменений при ТСМ, включающих первичные и вторичные патологические процессы, с акцентом на удаленные от области повреждения сегменты спинного мозга, периферические нервы и скелетные мышцы. Диссертантом лаконично представлены существующие методы лечения ТСМ, а также результаты исследований, посвящённых современным способам генной и клеточной терапии.

В главе 2 «Материал и методы» Гарифулиным Р.Р. последовательно и в достаточном объеме описан дизайн эксперимента, соответствующий цели и задачам выполняемой работы. Для каждого метода приведены этапы исследования, указаны способы статистического анализа. В целом стоит отметить, что диссертационная работы выполнена на хорошем методологическом уровне.

В главе, посвящённой результатам собственных исследований, представлена характеристика аутологичного генетически модифицированного лейкоконцентрата, а также комплексная оценка посттравматических морфо-функциональных изменений спинного мозга свиней во всех исследуемых группах, включая оценку пластичности поясничного утолщения спинного мозга. Первая часть результатов посвящена исследованию генетически модифицированного аутологичного лейкоконцентрата свиньи *in vitro*. Представлены результаты общего анализа форменных элементов крови и показана эффективность трансдукции аденовирусными векторами полученного лейкоконцентрата. Во второй части результатов описаны *in vivo* исследования на модели ТСМ свиньи с оценкой восстановления двигательной функции с использованием поведенческого теста РТІBS и электрофизиологических методов. Третья часть раскрывает результаты по анализу сохранности поясничного утолщения спинного мозга и исследованию клеточных посттравматический реакций на фоне трансплантации генетически-модифицированного лейкоконцентрата. Четвертая и пятая части результатов диссертации представляет результаты по морфометрической оценке скелетной мышцы (*m.soleus*) и большеберцового нерва в условиях ТСМ.

На основе полученных данных проведено обсуждение результатов диссертации и сформулировано заключение, раскрывающее ответы на ранее поставленные вопросы. Адекватность экспериментальной модели, актуальность и информативность использованных подходов и методов позволили диссертанту объективно охарактеризовать и проанализировать полученные данные, сформулировать обоснованные выводы и положение, выносимое на защиту.

## **Научная новизна и ценность результатов диссертационного исследования**

Автором впервые применена комбинация генов *vegfl65*, *gdnf* и *ncam1* при помощи трансдукции аденовирусными векторами аутологичного лейкоконцентрата при травме спинного мозга у свиней (патент РФ на изобретение № 2784233). Показано позитивное влияние выбранной генно-клеточной конструкции на процессы посттравматического восстановления спинного мозга, что установлено по критериям улучшения восстановления двигательной функции и сохранности не только нервной, но и скелетной мышечной ткани. Стоит дополнительно отметить, что впервые при контузионной ТСМ свиньи в грудном отделе представлены негативные клеточные изменения в поясничном отделе спинного мозга, а также установлены нарушения в нервно-мышечном аппарате нижних конечностей и изменения миелиновых волокон в большеберцовом нерве.

Всё вышесказанное определяет ценность исследования, ввиду доказанной эффективности генно-клеточного препарата на основе аутологичных лейкоцитов и выявленных негативных изменений в поясничном утолщении спинного мозга, что дополняет представления о распространении вторичных повреждений.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключения**

Диссертационная работа Гарифулина Р.Р. выполнена с использованием современных методов световой и люминесцентной микроскопии, иммунофлуоресцентного анализа и комплекса прижизненных методов исследования (поведенческий тест и электрофизиологические подходы). В ходе исследования детально изучены структурные изменения нервной и скелетной мышечной ткани в условиях применения генно-клеточной терапии ТСМ свиньи, корректно проведены функциональные и электрофизиологические тесты. Диссертант провел адекватную статистическую обработку полученного экспериментального материала, что позволило сделать объективное заключение и выводы.

Автореферат отражает содержание диссертационной работы Гарифулина Р.Р., а имеющиеся публикации в полном объеме показывают основные результаты диссертационной работы. Автором опубликовано 14 научных работ, 4 из которых являются полнотекстовыми статьями в ведущих рецензируемых научных изданиях в международных базах данных Scopus/Web of Science и 2 патента Российской Федерации на изобретение,

Диссертационная работа Гарифулина Р.Р. выполнена на современном научно-методическом уровне. Выводы, сформулированные автором, обоснованы, соответствуют поставленным задачам и подтверждены объективно полученными результатами.

### **Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики**

Результаты, полученные в диссертационном исследовании, обладают фундаментальной значимостью для медицинской науки, расширяя знания о механизмах распространения нейродегенерации в удаленные области спинного мозга при его травме. Изменения экспрессии синаптических белков, ремоделирование клеток нейроглии наряду с негативными изменениями в нервно-мышечном аппарате также определяют системный характер развития патологических процессов.

Особой значимостью для медицинской науки и клинической практики является создание инновационного генно-клеточного препарата на основе аутологичных лейкоцитов, трансдуцированных химерными аденовирусными векторами Ad5/F35 несущих по отдельности гены *vegfl65*, *gdnf* и *ncam1*. Внутривенное введение аутологичного лейкоконцентрата, обогащенного генетическим материалом, оказало положительное влияние на посттравматическую регенерацию спинного мозга и морфологическую сохранность периферических нервов и скелетных мышц свиней с контузионной травмой в нижнегрудном отделе. Полученные данные обосновывают перспективность использования аутологичных лейкоцитов в качестве системы

доставки терапевтических генов с целью посттравматического восстановления спинного мозга после его травмы.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Полученные результаты исследования рекомендуется использовать в качестве диагностических критериев тяжести и распространения вторичных повреждений спинного мозга после его травмы, а также с целью оценки эффективности терапии.

Разработанный способ получения и применения аутологичного лейкоконцентрата, обогащенного терапевтическими генами *vegfl65*, *gdnf*, *ncam1*, может стать основой для разработки персонализированного генно-клеточного препарата для стимулирования посттравматической регенерации спинного мозга.

### **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Текст работы не лишен стилистических погрешностей, не умаляющих значимости работы.

В процессе изучения диссертации возник вопрос, носящий дискуссионный характер: какой предполагаемый механизм действия лейкоконцентрата на спинной мозг, учитывая, что он вводился в кровяное русло, а продукты экспрессии генов – молекулы VEGF, GDNF и NCAM не должны проходить через гемато-энцефалический барьер?

### **Заключение**

Диссертационная работа Гарифулина Равиля Расимовича «Влияние аутологичного лейкоконцентрата, обогащенного генетическим материалом, на посттравматическую регенерацию спинного мозга у свиней», является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – изучение влияния генетически модифицированного аутологичного лейкоконцентрата, на процессы посттравматического восстановления спинного мозга и нервно-мышечного аппарата свиней с контузионной травмой в нижнегрудном отделе.

Диссертационная работа по своей актуальности, методическому обеспечению, новизне, теоретической и практической значимости, степени апробации и полноте изложения в рецензируемых научных изданиях отвечает требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, протокол № 4 от 14.04.2026.

Заведующий кафедрой гистологии,  
цитологии и эмбриологии  
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России  
д.м.н., профессор



Павлов Алексей Владимирович

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных



Павлов Алексей Владимирович

Подпись заведующего кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России д.м.н., профессора Павлова А.В. заверяю

Начальник управления кадров




Родина Елена Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России)

Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Тел: +7 (4852) 30-56-41

Адрес электронной почты: [rector@ysmu.ru](mailto:rector@ysmu.ru)