

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Давлеевой Марии Александровны
«Механизмы посттравматической регенерации спинного мозга мини-свиньи
в условиях инфузии генетически-модифицированного
аутолейкоконцентрата», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
3.3.3. Патологическая физиология**

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность диссертационного исследования Давлеевой М.А. несомненна, поскольку направлена на разработку и изучение эффективности нового генно-клеточного препарата для лечения травм спинного мозга (ТСМ). Несмотря на наличие утвержденных стандартов хирургии и реабилитации, современная терапия ТСМ остается в основном симптоматической, что неизбежно ведет к стойкой инвалидизации большинства пациентов. Перспективным решением в этой области является генная терапия, обеспечивающая прицельную доставку нейротрофических факторов непосредственно в зону повреждения спинного мозга.

Цель и задачи исследования четко сформулированы и закономерно следуют из актуальности и недостаточной разработанности проблемы. В настоящем исследовании экспериментально доказана эффективность персонализированной *ex vivo* генной терапии с использованием аутологичных генетически модифицированных лейкоцитов на модели контузионной травмы спинного мозга у мини-свиней. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки ($n=14$), использованием современных методов исследования (молекулярно-генетических, иммунофлуоресцентных, морфометрических, гистологических) и корректной статистической обработкой данных (тестом Краскела-Уоллиса с апостериорным тестом Данна, $p<0,05$).

Научная новизна диссертационной работы

Научная новизна не вызывает сомнений. Впервые с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени подтверждено, что генетически модифицированные лейкоциты мини-свиней эффективно экспрессируют рекомбинантные гены, кодирующие сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), глиальный нейротрофический фактор (GDNF) и нейрональную молекулу клеточной адгезии (NCAM). С помощью флуоресцентной микроскопии впервые показано, что после внутривенного введения генетически модифицированные лейкоциты, мигрируют из кровотока в зону травматического повреждения спинного мозга и в селезенку, где происходит синтез репортерного зеленого флуоресцентного белка. Особого внимания заслуживают новые данные о том, что внутривенное введение аутологичного лейкоконцентрата, обогащенного генами *vegfl65*, *gdnf* и *ncam1*, через 4 часа после травмы спинного мозга у мини-свиней обеспечивает сохранность серого вещества ниже эпицентра травмы. Также впервые установлено, что данный генно-клеточный препарат оказывает благоприятное воздействие на ремоделирование нейроглии спинного мозга: нормализует распределение астроцитов и микроглии в задних рогах и увеличивает количество олигодендроцитов в боковых канатиках в ростральном и каудальном отделах.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Теоретическая значимость исследования определяется выявлением эндокринного и паракринного механизмов действия генно-клеточного препарата на основе аутологичных лейкоцитов, обогащенных генами *vegfl65*, *gdnf* и *ncam1*, при контузионной травме спинного мозга.

Практическая значимость состоит в обосновании безопасного и экономически доступного подхода к персонализированной *ex vivo* генной терапии с использованием генетически модифицированных лейкоцитов периферической крови. Полученные результаты формируют научную основу для развития клеточно-опосредованной генной терапии и внедрения регенеративных методов в клиническую неврологию.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертационная работа содержит 164 страницы печатного текста, состоит из 5 глав, а именно введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Работа включает 5 таблиц, 26 рисунков. Список литературы содержит 271 цитируемых источника.

Автореферат диссертационного исследования структурирован, последовательно раскрывает цель, задачи, научную новизну и практическую значимость исследования, изложен на высоком научном уровне. Выводы работы обоснованы и полностью соответствуют заявленным задачам и положениям, выносимым на защиту.

Рекомендации по использованию результатов

Результаты исследования могут быть использованы для дальнейшей разработки и внедрения в практическую медицину современного и эффективного подхода к персонализированной прецизионной генной терапии *ex vivo* на основе генетически модифицированных аутологичных лейкоцитов, выделенных из периферической крови пациента.

Полученные данные открывают перспективы использования метода клеточно-опосредованной генной терапии не только в клинической неврологии (при травмах и ишемии спинного и головного мозга), но и в других областях регенеративной медицины, таких как травматология (стимулирование остео- и хондрогенеза), кардиология (стимулирование регенерации миокарда) и др.

Публикационная активность диссертанта

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 1 статья в журнале из перечня ВАК при Минобрнауки России, 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных библиографических базах Scopus и Web of Science, 2 патента.

Заключение

Автореферат диссертации Давлеевой Марии Александровны «Механизмы посттравматической регенерации спинного мозга мини-свиньи в условиях инфузии генетически-модифицированного аутолейкоконцентрата», выполненной под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Исламова Рустема

Робертовича, полностью отражает содержание работы, соответствует требованиям по объему и качеству. Данное исследование самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной для патологической физиологии научно-практической задачи, связанной с изучением влияния генно-клеточного препарата на основе аутологичных лейкоцитов, обогащенных генами с нейротрофическим действием, на механизмы посттравматической регенерации спинного мозга.

Работа соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (пп. 9-14, Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с изменениями и дополнениями от 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г., 26 сентября 2022 г., 26 января, 18 марта, 26 октября 2023 г., 25 января, 16 октября 2024 г., 18 июля 2026 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор диссертации Давлеева Мария Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Даю согласие на автоматизированную обработку персональных данных.

Доктор медицинских наук

(научная специальность – 1.5.5. Физиология человека и животных),

доцент, заведующий кафедрой патофизиологии,

клинической патофизиологии

ФГБОУ ВО ВолгМУ Минздрава России

РА Кудрин

Кудрин Родион Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 400066, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1

Тел. +7 (8442) 38-50-05; e-mail post@volgmed.ru

«2» сентября 2026 г.

Подпись

доктора медицинских наук, доцента

Кудрина Родиона Александровича заверяю:

Учёный секретарь

ФГБОУ ВО ВолгМУ Минздрава России,

кандидат медицинских наук, доцент



Емельянова Ольга Сергеевна

«2» сентября 2026 г.