ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук Варламовой Елены Геннадьевны на диссертацию Сорокваши Ильи Николаевича «Экспериментальное обоснование сочетанного использования композиций наночастиц углерода и церия при лазерном воздействии для хирургического восстановления целостности мягких тканей», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.2. Биофизика, 3.1.9. Хирургия

Актуальность диссертационной работы

Диссертационная работа Сорокваши И.Н. посвящена одной из наиболее значимых проблем биофизики органов и тканей человека, связанной с применением подходов регенеративной медицины в современной хирургии, а именно совершенствованию методов бесшовного соединения тканей. Несмотря на развитие технологий, традиционные шовные методики по-прежнему сопряжены с риском рубцевания, ишемии тканей и инфекционных осложнений. В этом контексте лазерная реконструкция тканей (лазерная сварка/пайка) представляется перспективной альтернативой на макро- и микромолекулярном уровне, однако внедрение её в широкую практику сдерживается вопросами прочности шва и термического повреждения. Автором предложен оригинальный подход, объединяющий преимущества лазерных технологий с использованием наноматериалов. Идея использования нитевидных наночастиц углерода в биополимерной матрице совместно с наночастицами диоксида церия не только как компонента системы лазерного соединения, но и как биологически активного агента, является несомненно актуальной. Работа находится на стыке биофизики и хирургии, отвечая современным трендам междисциплинарности в биомедицинских исследованиях.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины и биоэтики. Методический аппарат включает современные биофизические, биохимические и морфологические методы:

просвечивающую электронную микроскопию, конфокальную микроскопию, иммуногистохимический анализ, МТТ-тест, оценку окислительного стресса (ROS, SOD) и биомеханические испытания. Эксперименты *in vitro* проведены на различных линиях клеток, что позволяет всесторонне оценить биосовместимость материалов. Этап *in vivo* выполнен на репрезентативных выборках лабораторных животных разных видов с использованием адекватных моделей кожной раны и дефекта аорты. Статистическая обработка данных проведена корректно.

Научная новизна результатов диссертационной работы

В диссертации Сорокваши И.Н. представлены следующие новые научные результаты, способствующие развитию биофизики, лазерной медицины и технологий малоинвазивного хирургического соединения биологических тканей:

1. Определена возможность применения наночастиц диоксида церия в сочетании с лазерным излучением и биологическим составом на основе углеродных нанотрубок для хирургического соединения кожи и артериальных кровеносных сосудов.

2. Установлена внутриклеточная проникающая способность наночастиц диоксида церия в фибробласты человека, при этом проникновение наночастиц размером до 15 нм в клетку осуществляется без активации энергозависимых механизмов транспорта, а поступление более крупных фракций в клетку происходит путем эндоцитоза.

3. Полученные результаты исследования цитотоксичности и функционального влияния наночастиц диоксида церия в культурах фибробластов и эндотелиоцитов позволили выявить отсутствие цитотоксического эффекта в диапазоне концентраций 0,001–1,0 мг/мл и обеспечение активации свободнорадикальных процессов с компенсаторным повышением экспрессии супероксиддисмутазы при высоких концентрациях наночастиц диоксида церия.

4. Установлено, что лазерное воздействие на жидкие среды на основе углеродных нанотрубок в культуре фибробластов не снижает жизнеспособность клеток и стимулирует их пролиферацию на 2–3 сутки культивирования.

5. Экспериментально доказано, что комбинированное применение лазерного излучения, биологического состава и наночастиц диоксида церия при

восстановлении кожной раны и полнослойного дефекта брюшной аорты обеспечивает формирование прочного тканевого соединения без нарушения гемодинамики, сопровождаясь снижением воспалительной реакции и спаечного процесса по сравнению с традиционным узловым швом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Диссертационная работа Сорокваши И.Н. выполнена на высоком теоретическом уровне и направлена на исследование биофизических механизмов лазерного соединения биологических тканей с использованием наночастиц диоксида церия и биологических составов на основе углеродных нанотрубок. Теоретическая значимость работы заключается в получении новых данных о закономерностях взаимодействия наночастиц диоксида церия с клеточными системами и тканями в условиях лазерного воздействия. Соискателем установлены размерно-зависимые механизмы проникновения наночастиц диоксида церия в фибробласты человека, а также выявлена взаимосвязь между концентрацией наночастиц, уровнем генерации реактивных форм кислорода и развитием клеточных стресс-реакций. Полученные результаты расширяют представления о биофизических основах цитотоксичности наноструктур и механизмах антиоксидантной защиты клеток. Дополнены теоретические представления о влиянии лазерного излучения на жидкие биологические среды и клеточные культуры при использовании углеродных нанотрубок.

Практическая значимость диссертационной работы определяется возможностью использования полученных результатов при разработке и оптимизации технологий лазерного соединения биологических тканей. Методом лазерной абляции получены наночастицы диоксида церия размером 10–15 нм, на основе которых разработана жидкая топическая лекарственная форма в виде 1% спрея. Определён диапазон безопасных нетоксичных концентраций наночастиц диоксида церия для фибробластов и эндотелиоцитов человека, что обосновывает возможность их применения в биомедицинских композициях. Экспериментально показано, что альтернативный узловому шву метод лазерного соединения неосложнённых дефектов кожи и непроникающих повреждений кровеносных сосудов с использованием биологического состава на основе углеродных нанотрубок, альбумина и коллагена с топическим применением наночастиц

диоксида церия обеспечивает формирование прочного тканевого соединения без нарушения проходимости сосудов и выраженных воспалительных реакций.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Положения, выносимые на защиту, строго формализованы и обоснованы, подтверждаются проведенными теоретическими и экспериментальными исследованиями, а также проверкой на модельных объектах (изолированные фрагменты кожи и аорты) и апробацией на живых биообъектах — лабораторных крысах и кроликах. Материал диссертационной работы изложен последовательно и логично. Каждое приведенное в работе исследование гармонично сочетается с общей концепцией диссертации и соотносится с современным состоянием исследуемой проблемы.

Достоверность результатов обеспечивается использованием физически корректных подходов и методов (лазерная абляция, МТТ-тест, фотометрия, ИК-контроль температуры), а также соответствием полученных экспериментальных данных по созданию новых биополимер-углеродных каркасных наноматериалов и применению наночастиц диоксида церия при лазерном воздействии результатам комплексных *in vitro* и *in vivo* исследований. Применение высокоточного оборудования гарантирует воспроизводимость и точность полученных параметров биомеханической прочности и термической безопасности соединений.

Основные положения и выводы диссертационного исследования докладывались и обсуждались более чем на 10 международных и всероссийских научно-практических конференциях, симпозиумах и конгрессах, включая Съезд хирургов России, международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке» и форум «Биофотоника».

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах и включает введение, четыре главы, заключение и выводы. Во введении сформулированы цель и задачи, обоснована научная новизна исследования, основные положения, теоретичеиская и практическая значимость работы.

Глава 1 содержит глубокий анализ литературы в области методов синтеза и биомедицинского применения наночастиц и исследования их взаимодействия с биомолекулами.

В главе 2 приведена методологическая часть, включая новый метод получения наночастиц оксида церия с помощью лазерной абляцией специализированных мишеней в дисперсных средах, а также описание моделей *in vitro* и *in vivo*.

Глава 3 посвящена исследованиям *in vitro*, важным результатом которой является детальный анализ окислительного статуса клеток под воздействием наночастиц диоксида церия, что обосновывает их антиоксидантный потенциал в низких концентрациях и прооксидантный — в высоких концентрациях.

В глава 4 представлены результаты хирургического этапа, который убедительно демонстрирует преимущество комбинированного метода восстановления биотканей с помощью лазерного воздействия, на биоткани и биоприпой, сочетанного с действием наночастиц диоксида церия, в сравнении с традиционными хирургическими методами и без частиц церия, особенно в части снижения воспаления и ускорения регенерации.

В заключении приведены выводы, вытекающие из результатов, а также соответствующие поставленным задачам и отражающие пункты новизны диссертационного исследования.

Полнота опубликованных результатов и соответствие паспорту специальности

Основные результаты диссертационной работы Сорокваши И.Н. представлены в 11 научных трудах, опубликованных в соавторстве. В их число входят 7 полнотекстовых статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из которых 5 статей опубликованы в журналах, индексируемых в Scopus. Научная новизна и практическая значимость предлагаемых методов хирургического восстановления тканей с использованием наночастиц диоксида церия и лазерного воздействия подтверждены получением 2 патентов Российской Федерации.

Содержание опубликованных работ полностью и последовательно отражает ключевые этапы исследования: от разработки технологии лазерного синтеза наночастиц оксида церия до проведения комплексных экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*.

Автореферат соответствует тексту и содержанию диссертации.

Вопросы и замечания по диссертационной работе

Несмотря на положительное впечатление от объема проделанной экспериментальной работы, в диссертации имеется ряд замечаний, которые представлены ниже.

В тексте содержатся опечатки, грамматические и стилистические ошибки, в том числе в названиях глав, разделов и подписях к рисункам. Например, соискатель пишет: «Нарастание концентрации НОЦ до 100,0 мг/мл вызывало декомпенсацию компенсаторного механизма…» (стр. 76) или «Нами установлена прямая средней силы корреляционная зависимость между активностью СОД в культуре фибробластов и активностью реактивных форм кислорода в культуре эндотелиоцитов в сопоставимых концентрациях вплоть до концентрации 10 мг/мл: коэффициент корреляции Спирмена составил 0, 64 (p = 0,02) (стр. 81).». Подписи к рисункам весьма лаконичные, отсутствует описание контрольных образцов. Автором вводится аббревиатура НОЦ, обозначающая наночастицы диоксида церия, но далее по тексту она редко используется. Кроме того, в некоторых местах диссертации она расшифровывается как наночастицы оксида церия. Автору следовало бы придерживаться единой терминологии.

В главе «Результаты собственных исследований» при анализе прочности соединения кожи после экспериментальной операции в исследуемых группах (таблица 3, стр. 86) соискатель пишет: «В связи с естественным течением процесса ранозаживления показатели прочности соединения на 21 сутки росли во всех группах. Следует при этом подчеркнуть, что местное применение НОЦ в сочетании с лазерным воздействием является более эффективным способом повышения прочности соединения, чем орошение НОЦ области узлового шва кожной раны.». На мой взгляд, данное умозаключение не корректно и не отражает сути

представленных в таблице результатов. Кроме того, в некоторых таблицах указано использование 2% спрея, однако в тексте диссертации идет речь об 1% спрее.

В главе «Заключение» соискатель описал методику получения НОЦ, которая более уместна в главе «Материалы и методы исследования». При этом в диссертации указывается два способа получения НОЦ: в главе «Материалы и методы исследования» это метод фемтосекундной лазерной абляции, тогда как в главе «Заключение»-гидротермальный синтез. В связи с чем требуется пояснение: каким именно способом были получены НОЦ в данной диссертации.

В главе «Выводы» в 5 пункте пропущено слово «воздействии» после слова «лазерное»: «Биологический состав, содержащий углеродные нанотрубки, сывороточный альбумин, индоцианин зелёный, воду при лазерном обеспечивает формирование надежного тканевого соединения…»

Указанные **замечания не снижают** положительного впечатления от диссертационной работы, которая представляет собой завершенный научный труд. В связи с актуальностью, новизной и прикладным характером представленных в диссертации исследований она вызывает научный интерес и ряд вопросов:

1. В литературном обзоре подробно рассмотрены химические методы синтеза наночастиц, однако в экспериментальной части автором использован метод лазерной абляции. Представляется целесообразным более детально обосновать выбор данного метода и уточнить его принципиальные преимущества для биомедицинских целей перед описанными химическими аналогами.

2. В практических рекомендациях предлагается использование разработанного метода для «неосложненных дефектов». Существуют ли, исходя из полученных экспериментальных данных, ограничения по размеру (протяженности) раны или диаметру сосуда, при которых данная технология будет эффективна?

3. Указано, что мелкие фракции НОЦ (до 15 нм) проникают в клетку без активного механизма, а крупные требуют эндоцитоза. Каким образом подтверждался пассивный характер транспорта для мелких фракций? Исключалась ли возможность диффузии через поврежденные лазерным воздействием мембраны?

Заключение

Диссертация Сорокваши Ильи Николаевича «Экспериментальное обоснование сочетанного использования композиций наночастиц углерода и церия

при лазерном воздействии для хирургического восстановления целостности мягких тканей» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по разработке и экспериментальному обоснованию метода лазерного бесшовного соединения тканей с применением модифицированных нанокомпозитных составов, имеющей существенное значение для биофизики и хирургии.

По новизне, актуальности решаемых задач, объему и методическому уровню проведенных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Сорокваши Ильи Николаевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в действующей ред.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.2. Биофизика, 3.1.9. Хирургия.

Официальный оппонент,

Варламова Елена Геннадьевна_____ 21 января 2026 г.

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Института биофизики клетки Российской академии наук – обособленного подразделения ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук»

Проспект науки, д. 3, Московская область, г. Пущино, 142290
7 (4967) 73-26-36, info@pbcras.ru, https://www.pbcras.ru/

Подпись Варламовой Е.Г. заверяю,
учёный секретарь Института биофизики клетки Российской академии наук – обособленного подразделения ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук»

_____ (Шавкунов К.С.)

В диссертационный совет 99.1.098.02

на базе федерального государственного бюджетного учреждения науки Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, Министерство науки и высшего образования Российской Федерации (109029, г. Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30);

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117998, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по диссертации Сорокваши Ильи Николаевича, соискателя ученой степени кандидата медицинских наук, на тему: «Экспериментальное обоснование сочетанного использования композиций наночастиц углерода и церия при лазерном воздействии для хирургического восстановления целостности мягких тканей» по специальностям 1.5.2. Биофизика и 3.1.9 Хирургия

Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация. Ученое звание (при наличии).	Полное название и адрес организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет по теме оппонируемой диссертации)
Варламова Елена Геннадьевна	доктор биологических наук (1.5.3.Молекулярная биология, 1.5.22.Клеточная биология)	Институт биофизики клетки Российской академии наук-обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» (ИБК РАН), 142290, Московская область, г. Пущино, ул. Институтская, д. 3 icb-info@pbcras.ru	ведущий научный сотрудник группы Молекулярных и клеточных механизмов канцерогенеза	1.Differential effect of cerium nanoparticles on the viability, redox-status and CA2+-signaling system of cancer cells of various origins / Varlamova E.G., Gudkov S.V., Turovsky E.A. // Archives of Biochemistry and Biophysics. 2025. Т. 764. С. 110261. 2. Molecular mechanisms of the therapeutic effect of selenium nanoparticles in hepatocellular carcinoma / Varlamova E.G. // Cells. 2024. Т. 13. № 13. С. 1102. 3. The nature of changes in mrna expression and the relative con-tent of selenoproteins in a mouse model with taa-induced fi-brosis and hepatocellular carcinoma (HCC) / Varlamova E.G., Turovsky E.A. // Opera Medica et Physiologica. 2024. Т. 11. № 3. С. 136-151.

		www.pbcras.ru 7(4967) 73-93-79		4. Regulatory role and cytoprotective effects of exogenous recombinant selenom under ischemia-like conditions and glutamate excitotoxicity in cortical cells in vitro / Turovsky E.A., Plotnikov E.Y., Varlamova E.G. // Biomedicines. 2024. Т. 12. № 8. С. 1756. 5. Molecular mechanisms of the cytotoxic effect of recombinant selenoprotein selenom on human glioblastoma cells / Rogachev V.V., Goltyaev M.V., Varlamova E.G., Turovsky E.A. // International Journal of Molecular Sciences. 2023. Т. 24. № 7. С. 6469.

Выше представленные данные подтверждаю и

согласен на обработку моих персональных данных: _____ Е.Г. Варламова

(Ф.И.О. подпись официального оппонента)

Подпись официального оппонента заверяется в установленном учреждением порядке _____ К.С. Шавкунов

(подпись, Ф.И.О. заверившего лица)

25.11.2025