

Заключение диссертационного совета ДСУ 208.001.27 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01- 24/159-2022

решение диссертационного совета от 24 ноября 2022 года № 8

О присуждении Мокоян Жанне Тиграновне, гражданке РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Применение метода тканевой инженерии с использованием фактора роста фибробластов для закрытия стойких дефектов барабанной перепонки» в виде рукописи по специальности 3.1.3. Оториноларингология принята к защите 20 октября 2022 года, протокол № 4/2 диссертационным советом ДСУ 208.001.27 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр. 2 (Приказ ректора №1200/Р от 05.10.2022г.).

Мокоян Жанна Тиграновна 1991 года рождения, в 2014 году окончила ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России по специальности «Лечебное дело».

В 2020 году окончила очную аспирантуру на кафедре болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Мокоян Жанна Тиграновна работает в должности ассистента кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В.

Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2017 года по настоящее время; в должности врача оториноларинголога в Клиническом госпитале «Лапино» ООО «ХАВЕН» с 2020 года по настоящее время.

Диссертация на тему «Применение метода тканевой инженерии с использованием фактора роста фибробластов для закрытия стойких дефектов барабанной перепонки» по специальности 3.1.3. Оториноларингология выполнена на кафедре болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

– доктор медицинских наук, профессор Свистушкин Валерий Михайлович, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра болезней уха, горла и носа, заведующий кафедрой.

Научный консультант:

– доктор химических наук, доцент Тимашев Пётр Сергеевич, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), директор Научно-технологического парка биомедицины.

Официальные оппоненты:

Овчинников Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра оториноларингологии, заведующий кафедрой

Диаб Хассан Мохамад Али – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», научно-клинический отдел патологии уха

и основания черепа, руководитель отдела – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук, доцентом Егоровым Виктором Ивановичем, руководителем отделения оториноларингологии указала, что диссертационная работа «Применение метода тканевой инженерии с использованием фактора роста для закрытия стойких перфораций барабанной перепонки» является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи - преклинической комплексной оценки эффективности применения фактора роста фибробластов в сочетании с коллагеновым скаффолдом для восстановления морфологических и биомеханических характеристик барабанной перепонки, имеющей существенное значение для оториноларингологии. По своей актуальности, научной новизне, методологии, научно-практической значимости диссертация полностью 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 № 0692 /Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор - Мокоян Жанна Тиграновна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.3. Оториноларингология.

Соискатель имеет 6 опубликованных работ, все по теме диссертации, общим объемом 0,6 печатных листа, в том числе: 1 статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 2 статьи в изданиях, индексируемых

в международной базе данных Scopus; 1 обзор в научном журнале, индексируемом в базе данных Scopus; 2 патента.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Свистушкин В.М., Тимашев П.С., Шехтер А.Б., Золотова А.В., **Мокоян Ж.Т.**, Свистушкин М.В. Экспериментальное обоснование метода тканевой инженерии для закрытия стойких перфораций барабанной перепонки. // **Вестник оториноларингологии.** – 2020 – 85(6) – С. 23-26. doi:10.17116/otorino20208506123 [Scopus]
2. Mokoyan Z, Svistushkin V, Zolotova A, Svistushkin M. Chronic tympanic membrane perforation: Histopathological evidence of the experimental model. // **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.** – 2021 – 151:110964. doi:10.1016/j.ijporl.2021.110964 [Scopus]

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, доцента кафедры офтальмологии и оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток – Гилицанова Евгения Альбертовича; Заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой оториноларингологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» – Попадюка Валентина Ивановича; доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой детской оториноларингологии имени профессора Б.В. Шеврыгина Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Карповой Елены Петровны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского» выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея применения коллагеновой губки с рекомбинантным фактором роста фибробластов для закрытия стойкой перфорации барабанной перепонки, обогащающая научную концепцию тканеинженерного подхода к лечению пациентов с хроническими перфоративными средними отитами для повышения качества хирургического лечения.

Ценность исследования определяется системным подходом в последовательном решении адекватно поставленных задач: усовершенствования экспериментальной модели стойкой перфорации барабанной перепонки, проведения заместительных операций на экспериментальных моделях стойкого дефекта с использованием фактора роста фибробластов и без, а также комплексного изучения результатов восстановления морфологической структуры и локальных механических характеристик барабанных перепонки в группах лечения.

Работа Мокоян Ж.Т. является первым отечественным исследованием, показывающим возможности использования коллагеновой губки с фактором роста фибробластов в восстановлении структуры и механических характеристик барабанных перепонки на экспериментальной модели *in vivo*. Впервые дана оценка регенерации коллагеновых структур и показано восстановление локальных биомеханических свойств барабанных перепонки

со стойкими дефектами под влиянием фактора роста фибробластов.

В работе достоверно и наглядно обоснована концепция возможности восстановления барабанной перепонки при использовании коллагеновой губки, пропитанной раствором, содержащим фактор роста фибробластов. Предложенная диссертантом методика формирования эффективной и воспроизводимой экспериментальной модели стойкой перфорации барабанной перепонки может быть использована в исследованиях по экспериментальной разработке тканеинженерных методов закрытия стойких дефектов перепонки.

Результаты проведенного эксперимента определяют перспективность внедрения в клиническую практику тканеинженерного подхода к закрытию стойких перфораций барабанной перепонки.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: доказана эффективность тканеинженерной методики в полноценном восстановлении барабанной перепонки, применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс высокоточных методов исследования (атомно-силовая микроскопия, наноиндентирование), изложены доказательства полноценной регенерации ультраструктуры барабанной перепонки при использовании фактора роста фибробластов и коллагеновой губки. В ткани, восстановленной с использованием фактора роста фибробластов, отмечается полноценная регенерация всех слоёв барабанной перепонки, при этом ультраструктура коллагеновых волокон в фиброзном слое в группе тканеинженерного закрытия наиболее приближена к структуре нативной барабанной перепонки. Восстановление морфологии барабанных перепонки подтверждается восстановлением механических характеристик: в барабанных перепонках, восстановленных с использованием фактора роста фибробластов, эластичность формируемой ткани выше, чем в группе лечения без использования фактора роста.

В исследовании впервые изучено восстановление ультраструктуры

коллагена барабанных перепонки при применении тканеинженерного подхода: в регенератах, восстановленных с использованием фактора роста фибробластов, отмечается плотная упаковка волокон, в большей степени имеется однонаправленность фибрилл в волокнах и волокон в пучках и самих коллагеновых пучков между собой. Это в значительной степени приближает микро- и ультраструктуру фиброзного слоя барабанных перепонки после использования фактора роста фибробластов с коллагеновым скаффолдом к их нативному статусу.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что в работе усовершенствована экспериментальная модель стойкой перфорации барабанной перепонки на лабораторных животных и показана её воспроизводимость: определена методика формирования дефекта, приводящая к персистированию перфорации более 8 недель. Кроме этого, впервые проведена морфологическая верификация стойкой перфорации по данным гистологического исследования краев сформированных дефектов. Данная модель может использоваться в дальнейших экспериментальных разработках методов восстановления целостности барабанных перепонки.

Экспериментально разработан новый способ закрытия стойких перфораций барабанной перепонки, основанный на использовании коллагеновой гемостатической губки с фактором роста фибробластов (получен патент на изобретение) и определены перспективы внедрения разработанного подхода в оториноларингологическую практику.

Материалы и методы исследования, его основные научные положения, выводы и практические рекомендации успешно внедрены в научно-исследовательские работы и учебный процесс кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Оценка достоверности результатов исследования выявила: достоверность научных положений, выводов, заключений, сформулированных

в диссертации, основывающуюся на корректной научной постановке задач исследования, соответствии дизайна исследования поставленным задачам, достаточном объеме экспериментального материала (у 24 шиншилл было сформировано 36 перфораций), тщательном соблюдении методик исследования (сроки наблюдения на этапах планирования эксперимента подобраны в соответствии с данными литературы относительно сроков формирования зрелого рубца, хронизации перфораций барабанной перепонки). При разработке темы автором подробно рассмотрены и учтены особенности опубликованных работ по данной тематике, как при планировании сравнительного исследования методов формирования модели стойкой перфорации, так и при выборе техники тканеинженерного закрытия стойких дефектов перепонки, таким образом идея исследования базируется на анализе и обобщении практики и передового опыта. В работе использован комплекс современных, высокоинформативных методов оценки результатов (атомно-силовая микроскопия, наноиндентирование, фазово-контрастная и поляризационная микроскопия) и адекватные способы их статистической обработки. Установлено, что результаты, полученные в исследовании, согласуются с данными о восстановлении структуры барабанной перепонки при применении тканеинженерного подхода, представленными в независимых источниках.

Личный вклад соискателя состоит в: проведении анализа литературы по теме диссертационного исследования, формулировании цели и задач исследования, определении дизайна и методологии проведения работы. Автор принимал непосредственное участие во всех этапах проведения исследования, самостоятельно проводил эксперименты, связанные с разработкой модели стойкой перфорации (на первом этапе эксперимента двусторонние дефекты сформированы у 18 шиншилл, на втором этапе – у 24 шиншилл сформировано 24 правосторонних и 12 левосторонних дефектов) и хирургическим закрытием стойких дефектов барабанных перепонки на лабораторных животных (в рамках второго этапа работы автором выполнено

24 заместительные операции в двух группах лечения). Основные результаты диссертации автором оформлены в виде публикаций в отечественных и зарубежных научных рецензируемых изданиях и неоднократно представлялись автором на научных конгрессах, съездах и симпозиумах.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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 №0692/Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор, Мокоян Жанна Тиграновна, достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.3. Оториноларингология.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, были заданы вопросы дискуссионного и уточняющего характера.

Соискатель Мокоян Жанна Тиграновна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы.

На заседании 24 ноября 2022 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи – экспериментальное обоснование эффективности применения тканеинженерного подхода с использованием фактора роста фибробластов и коллагенового скаффолда в восстановлении морфологических и механических свойств барабанной перепонки, имеющей важное значение для оториноларингологии.

Присудить Мокоян Жанне Тиграновне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 20 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени – 15, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета
д.м.н., профессор



Макеева Ирина Михайловна

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.м.н., доцент

Дикопова Наталья Жоржевна

«25» ноября 2022 года