

## 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



20 14 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

на основании решения заседания учебно-методической конференции кафедры хирургической стоматологии, кафедры ортопедической стоматологии, кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, кафедры терапевтической стоматологии, кафедры челюстно-лицевой хирургии Института стоматологии имени Е. В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Экспериментальное обоснование применения биорезорбируемых персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Гостев Михаил Сергеевич, 1985 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончил Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова в 2007 году по специальности «Стоматология».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1713/Аэ от 5.06.2023 г. выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2022 года работает в должности ассистента кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

**Научные руководители:**

Дьячкова Екатерина Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е. В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Тимашев Петр Сергеевич — доктор химических наук, доцент, профессор Центра "Цифрового биодизайна и персонализированного здравоохранения" ФГАОУ ВО Первый МГМУ 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 «Экспериментальное обоснование применения биорезорбируемых персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.7. Стоматология, 1.5.22. Клеточная биология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Гостева Михаила Сергеевича на тему «Экспериментальное обоснование применения биорезорбируемых персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Экспериментальные работы проводились на сертифицированном оборудовании, инструкции к которым описаны в соответствующей главе диссертации. Теоретическая основа исследования сформирована на анализе большого списка отечественных и зарубежных источников. Полученные результаты проанализированы с применением достаточного статистического анализа, необходимого для получения представлений, отображенных в выводах и практических рекомендаций.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

В современной стоматологической практике особое внимание уделяется состоянию прикрепленной кератинизированной десны в области зубов и имплантатов. Прикрепленной называют часть десны, расположенную апикально от десневой борозды до слизисто-десневого соединения. Дефицит прикрепленной кератинизированной десны может быть причиной рецессии десны, периимплантита, а также препятствовать удержанию съемного протеза, причем риск развития послеоперационных осложнений варьирует от 20 до 80 %.

Наибольшее распространение для увеличения глубины преддверия полости рта и зоны прикрепленной кератинизированной десны получила вестибулопластика по Кларку, при которой раневая поверхность надкостницы заживает вторичным натяжением. Недостатком данной методики является наличие рубцовых изменений слизистой оболочки и образование соединительнотканых уплотнений в области операционного вмешательства.



по импортозамещению обусловлена потребностями медицины в материалах, обладающих регулируемой биологической активностью и обеспечивающих активацию репаративных процессов.

В Институте регенеративной медицины Первого МГМУ имени И. М. Сеченова разработана новая коллагеновая мембрана, полученная из бычьего ахиллова сухожилия. Персонализация мембраны достигается за счет регулирования структуры материала, в частности, пористости и контроля инвазии в него окружающих тканей, степени сшивки коллагеновых волокон и регулирования сроков биодegradации в организме.

Представляет интерес исследовать в эксперименте на животных эффективность применения новой персонализированной коллагеновой мембраны для закрытия раневых дефектов слизистой оболочки рта, для обоснования возможного применения в будущем у пациентов при проведении операций в полости рта.

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

Автором проведен детальный анализ отечественной и зарубежной литературы, на основании которого определено научное направление данной работы и написан обзор литературы, сформулированы цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования и выбраны методы. Автором было лично осуществлено оперативное вмешательство на лабораторных животных, проведены контрольные осмотры и необходимые физические замеры, прямое участие в подготовке препаратов для дальнейшего гистологического исследования. Автор самостоятельно обработал результаты исследования и вместе с соавторами подготовил публикации по всем разделам диссертации. Автор принимал личное участие в апробации результатов исследования, а также их представления в научных докладах на конференциях.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Диссертация построена по доказательному сценарию, что, во-первых, обеспечено необходимым объемом экспериментального материала, а также

адекватным современным дизайном исследования. Все данные, использованные для формирования основных научных положений работы, получены с использованием сертифицированного оборудования и материалов, включающих в себя комплекс физических, микроскопических, ультрамикроскопических исследований. В работе применены современные методики математической обработки количественных результатов, статистические критерии использованы после предварительной проверки на нормальность распределения, для попарного и множественного сравнения использованы соответствующие статистические критерии. Полученные данные обработаны с помощью программ STATISTICA для IOS и Microsoft Office Excel 2019. Количественные параметры представлены в виде среднего арифметического стандартного отклонения среднего значения, медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИКР). Сравнительный анализ количественных показателей между двумя группами провели с помощью параметрических (критерий Т-Стьюдента, критерий Фишера) или непараметрических (Манна-Уитни, Краскала-Уоллиса) показателей после проверки нормальности распределения выборок (критерий Шапиро-Уилкса). Изменения внутри одной группы в динамике оформили с помощью критерия Уилкокса. Результаты исследования считали статистически значимыми при достоверности более 95 % ( $p < 0,05$ ).

Проведена проверка первичной документации (протоколы экспериментальных исследований: исследование на лабораторных животных, микробиологическое исследование, фотопротокол экспериментальных исследований, компьютерные базы данных результатов экспериментальных исследований).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Изучение механических свойств новых «персонализированных коллагеновых мембран», в том числе с лактоферрином, показало довольно высокие показатели прочности на разрыв ( $5,8 \pm 1,3$  МПа) и удлинение при разрыве ( $80,8 \pm 11$  %).

Анализ течения послеоперационного периода и регенерации в области обширных раневых дефектов слизистой оболочки полости рта лабораторных животных в естественных условиях и при использовании биорезорбируемых мембран из персонализированного коллагена и коллагенового матрикса Mucograft продемонстрировал близкие результаты как по выраженности отека и гиперемии на 3, 5 и 7 сутки ( $p > 0,05$ ), так и по выраженности эпителизации дефектов на 7 и 14 сутки при использовании мембран по сравнению с заживлением вторичным натяжением ( $p < 0,05$ ).

По данным гистологического метода исследования было отмечено значительное различие в количестве и качестве вновь образовавшихся мягких тканей в области применения коллагеновых матриц по сравнению с заживлением вторичным натяжением ( $p < 0,05$ ); при сравнении гистологической картины между мембранами большее количество вновь образованных кровеносных сосудов было выявлено для персонализированного коллагена (как с лактоферрином, так и без него), которые были схожи с таковыми для мембраны Mucograft.

В результате исследования ростовых свойств, использованных в исследовании штаммов микроорганизмов (*S.aureus*, *S.mutans*, *C.albicans*), выявили незначительные отличия в продолжительности основных фаз роста и способности накопления биомассы для всех трех коллагеновых матриц, при этом лучшие результаты в отношении снижения микробной обсемененности, в том числе и динамику этого процесса, продемонстрировали мембраны с лактоферрином ( $p < 0,05$ ).

- **Практическая значимость проведенных исследований**

При получении коллагеновых мембран из ахиллова сухожилия крупного рогатого скота методом электроосаждения рекомендуется проводить анализ состава полученных материалов, а также дополнительную их персонализацию за счет сшивки и создания перфораций для получения более механически устойчивых структура-матриц.

Дополнительное введение лактоферрина в состав мембран увеличивает их способность к стимуляции регенерации мягких тканей полости рта в эксперименте.

По результатам проведенных исследований рекомендовано применять мембраны из персонализированного коллагена для устранения дефектов слизистой полости рта, в том числе при проведении вестибулопластики и закрытия раневых дефектов на твердом небе.

С учетом микробиологического исследования по адгезии микроорганизмов к поверхности изучаемых мембран в условиях высокого потенциального риска инфицирования раневой поверхности полости рта рекомендуется применять мембраны из персонализированного коллагена с лактоферрином.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Проведенное экспериментальное исследование показало конкурентоспособность разработанных коллагеновых мембран на основе ахиллова сухожилия по сравнению с существующими аналогичными коллагеновыми матрицами, выбор которых не так велик, а при устранении обширных дефектов слизистой оболочки рта с переменным успехом применяют мембрану Mucograft. Клинически не было получено существенных статистически значимых различий между разработанными мембранами, контрольной матрицей и заживлением вторичным заживлением, однако по данным гистологического исследования лучшие результаты в отношении полноты и зрелости вновь образованных мягких тканей были получены для мембран с лактоферрином, а для персонализированного коллагена были схожи со случаями применения мембраны Mucograft.

При изучении образцов неба и вестибулярной части челюсти с имплантированными в них мембранами 3-х разных типов (Mucograft, коллагеновая без и с лактоферрином) наблюдали различные изменения. При использовании Mucograft репаративные процессы, формирование соединительной ткани и неоангиогенез шли умеренным темпом и были

заметны преимущественно на периферии имплантата, некротических и воспалительных изменений не отмечали. При имплантации мембраны из персонализированного коллагена присутствовали выраженные некротические и иммунные реакции, формирование соединительной ткани и сосудов было медленным. При использовании мембраны из персонализированного коллагена с добавлением лактоферрина отмечали уменьшение выраженности некротических процессов и иммунных реакций, а также более интенсивное формирование и созревание коллагеновых волокон в месте имплантации и образование сосудов.

В результате исследования ростовых свойств, использованных в исследовании штаммов микроорганизмов, можно констатировать незначительные отличия в продолжительности основных фаз роста и способности накопления биомассы. Схожие ростовые свойства штаммов различных родов и видов в планктонной культуре могут иметь существенные различия при формировании биопленок.

Таким образом, по результатам комплексного изучения физических и биологических свойств новых разработанных коллагеновых матриц из ахиллова сухожилия, можно констатировать их высокую конкурентную способность с лидерами рынка аналогичных материалов в хирургической стоматологии при значительном превалировании антибактериальной устойчивости, что особенно важно при проведении операций в полости рта.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Гостева Михаила Сергеевича на тему «Экспериментальное обоснование применения биорезорбируемых персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта» внедрены в учебный процесс кафедры хирургической стоматологии Института Стоматологии имени Е. В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин «Хирургическая стоматология», «Хирургические методы лечения пародонта»,

«Остеопластические материалы в хирургической стоматологии», читаемых студентам по направлению подготовки (специальности) 3.1.7. Стоматология (Акт о внедрении №338 от 9.01.24 г).

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

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Экспериментальное обоснование применения биорезорбируемых персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта» (исполнитель — Гостев Михаил Сергеевич). Выписка из протокола № 06-23 очередного заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) от 06.04.2023 г.

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационное исследование соответствует паспортам научных специальностей: 3.1.7. Стоматология, 1.5.22. Клеточная биология (по 1 и 3 пунктам соответственно).

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

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежные конференции).

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

1) Экспериментальное обоснование применения биорезорбируемых персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта / М. С. Гостев, С. В. Тарасенко, С. В. Казумян, Е. Ю. Дьячкова, А. П. Усанова, А. Л. Файзуллин, П. С. Тимашев, Е. Р. Садчикова // Проблемы стоматологии. — 2023. — № 4. — С. 77–82.

2) Сравнительный анализ роста условно-патогенных микроорганизмов полости рта на поверхности коллагеновых мембран: экспериментальное исследование. О. А. Свитич, А. В. Поддубиков, П. С. Тимашев, Е. Ю. Дьячкова, М. С. Гостев, Н. О. Вартанова // Пародонтология. — 2023. — № 4. — С. 337–346.

3) Экспериментальное обоснование применения биорезорбируемых персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта. М. С. Гостев, С. В. Тарасенко, С. В. Казумян, Е. Ю. Дьячкова, П. С. Тимашев // Институт стоматологии. — 2023. — № 4. — С. 126–127.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1) Electrophoretically Co-Deposited Collagen–Lactoferrin Membranes with Enhanced Pro-Regenerative Properties for Oral Soft Tissue Regeneration. Antoshin A, Gostev M, Khristidis Y, Giliyazova A, Voloshin S, Blagushina N, Smirnova O, Diachkova E, Istranova E, Usanova A, et al. // International Journal of Molecular Sciences.—2023. — № 24 (24). — P. 17330. DOI:10.3390/ijms242417330[ Scopus ]

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Гостев М. С., Дьячкова Е. Ю., Тарасенко С. В., Тимашев П. С., Солодов Н. Р., Казумян С. В. Сравнительный анализ методов хирургического устранения дефектов слизистой оболочки полости рта в эксперименте. Сборник материалов конференции «Актуальные вопросы хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (1 декабря 2023 года, г. Москва, Россия). — С. 28.

2) Казумян С. В., Гостев М. С., Дьячкова Е. Ю., Тимашев П. С. Анализ применения резорбируемых коллагеновых мембран с лактоферрином для устранения дефектов слизистой оболочки рта в эксперименте. SIBS-2023 VII Сеченовский международный биомедицинский саммит: мегатренды в биомедицине. (8–9 ноября 2023 г., г. Москва, Россия). — С. 15.

3) Гостев М. С., Тарасенко С. В., Дьячкова Е. Ю., Тимашев П. С., Казумян С. В. Экспериментальное исследование применения резорбируемой персонализированной коллагеновой мембраны для устранения дефектов слизистой оболочки рта. «Фундаментальные и прикладные науки сегодня» Fundamental and applied sciences today XXXIII (22–23 января 2024 г., Bengaluru, Karnataka, Индия). — С. 52–56.

4) Казумян С. В., Гостев М. С., Дьячкова Е. Ю. Экспериментальное обоснование применения биорезорбируемых персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта. XII Национальный конгресс с международным участием имени Н. О. Миланова «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» (13 декабря 2023 г., г. Москва, Россия). — С. 123.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1) Юбилейная конференция по медицинской микологии и микробиологии (17–18 мая 2023 г., г. Москва, Россия).

2) Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы современной стоматологии» (22 ноября 2023 г., г. Воронеж, Россия).

3) XII Национальный конгресс с международным участием имени Н. О. Миланова «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» (13 декабря 2023 г., г. Москва, Россия).

4) XXXIII Международная научно-практическая конференция «Фундаментальные и прикладные науки сегодня» (22–23 января 2024 г., Bengaluru, Karnataka, Индия).

## **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 Гостева Михаила Сергеевича «Экспериментальное обоснование применения биорезорбируемых персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.7. Стоматология, 1.5.22. Клеточная биология.

Заключение принято на заседании учебно-методической конференции кафедры хирургической стоматологии, кафедры ортопедической стоматологии, кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, кафедры терапевтической стоматологии, кафедры челюстно-лицевой хирургии Института стоматологии имени Е. В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 22 чел.

Результаты голосования: «за» — 22 чел., «против» — 0 чел., «воздержалось» — 0 чел., протокол № 9 от 12.02.2024 г.

### **Председательствующий на заседании**

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой хирургической стоматологии  
Института стоматологии имени Е. В. Боровского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский университет)

 С.В. Тарасенко