

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по научной работе и
международным связям ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М. Ф. Владимирского, д.м.н., профессор



Е.П. Какорина

Какорина Е.П.

«*31*» *октября* 2022г.

ОТЗЫВ

ведущей организации государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертации Мокоян Жанны Тиграновны на тему «Применение метода тканевой инженерии с использованием фактора роста для закрытия стойких перфораций барабанной перепонки», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.3. Оториноларингология

Актуальность темы выполненной работы

Несмотря на разнообразие описанных методик и способов мирингопластики, морфофункциональный результат данной операции часто трудно предсказуем и зависит от множества факторов. Более того, существующие методы мирингопластики предполагают замещение имеющегося дефекта барабанной перепонки аутографтами, отличными по своей структуре и механическим параметрам от нормальной перепонки.

Активная разработка альтернативных методов лечения пациентов со стойкими перфорациями барабанных перепонки, в том числе тканевой инженерии и регенеративной медицины, открывает клиницистам

перспективы использования более эффективных технологий, позволяющих добиваться полноценного восстановления структуры ткани и ее функции, что находит отражение в растущем числе публикаций по данной теме как в нашей стране, так и за рубежом. В ряде преκληических работ показаны положительные эффекты применения тканеинженерного подхода *in situ*, предполагающего использование фактора роста фибробластов и скаффолда, которые заключаются в полноценном восстановлении трехслойной структуры барабанной перепонки, отсутствии выраженной воспалительной реакции. В то же время клинические испытания на данный момент остаются единичными и представлены только в зарубежной литературе, что может быть связано как с недостаточным уровнем качества экспериментальных работ, так и с недостаточно сформированной законодательной базой в области тканевой инженерии. Остается открытым целый ряд вопросов, касающихся подбора скаффолда, выбора метода оценки восстановления колебательных свойств барабанной перепонки, а также подходов к проведению преκληических исследований, которые будут способны достоверно и наглядно демонстрировать клинические перспективы новых технологий. С этих позиций диссертационное исследование представляется актуальным и своевременным.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Мокоян Жанны Тиграновны на тему «Применение метода тканевой инженерии с использованием фактора роста для закрытия стойких перфораций барабанной перепонки» выполнена в полном соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры болезней уха, горла и носа института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Новизна исследования и полученных результатов

Впервые в России экспериментально изучено применение основного фактора роста фибробластов в сочетании с коллагеновым скаффолдом для закрытия стойкой перфорации барабанной перепонки.

В рамках проведенного диссертационного исследования разработана новая методика тканеинженерного подхода к закрытию стойких перфораций с использованием рекомбинантного основного фактора роста фибробластов (100 мкг/мл) и коллагенового скаффолда (коллагеновая гемостатическая губка).

Диссертантом изучены локальные механические параметры нормальной барабанной перепонки шиншиллы, с помощью наноиндентирования получены средние значения модуля упругости ($5,82 \pm 2,5$ МПа, ($M \pm m$, $p < 0,05$)), а также выполнено сравнение с показателями восстановленных фрагментов из разных групп лечения. Согласно представленным результатам, не было выявлено статистически значимых различий между значениями модуля упругости регенератов, восстановленных с использованием фактора роста фибробластов, и нормальных перепонки, в отличие от регенератов из второй группы (без использования фактора роста фибробластов), значения модуля упругости которых отличались от таковых в группе нормальных перепонки ($p < 0,05$).

В ходе проведенного исследования впервые сформирована усовершенствованная экспериментальная модель морфологически верифицированной стойкой перфорации, полученной после холодной мириготомии с подворачиванием краев перфорации и временной установкой тимпаностомической трубки на срок 4 недели. В рамках работы показана воспроизводимость данной модели, а также с помощью гистологического исследования верифицированы признаки хронизации дефекта, в частности подворачивание наружного эпителиального слоя за край перфорации.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная значимость диссертационной работы прежде всего заключается в комплексной оценке возможностей применения коллагенового скаффолда и фактора роста фибробластов для закрытия стойких перфораций барабанной перепонки с восстановлением морфологических и биомеханических ее свойств.

В рамках проведенного исследования усовершенствована экспериментальная модель стойкой перфорации барабанной перепонки на шиншиллах, полученная посредством миринготомии с подворачиванием краёв дефекта и временной установкой тимпаностомической трубки, показана её воспроизводимость и морфологическая верификация. В практическом отношении важно то, что автором подробно описана методология создания стойкого дефекта барабанной перепонки, это позволит беспрепятственно воспроизводить такую модель в аналогичных преκληических исследованиях.

С помощью целого ряда современных методов оценки: морфологического исследования с применением различных режимов световой микроскопии, морфометрического анализа регенератов, атомно-силовой микроскопии и наноиндентирования – в работе было доказано, что восстановленная с использованием фактора роста фибробластов и коллагенового скаффолда ткань полностью соответствовала нормальной барабанной перепонке как по морфологической структуре, так и по механическим параметрам. Автор детально раскрывает механизмы регенерации ткани при использовании фактора роста фибробластов и коллагенового скаффолда. Данные полноценного восстановления морфологической структуры барабанной перепонки при использовании фактора роста фибробластов подтверждаются оценкой локальных механических характеристик перепонки в области закрытия дефекта, что имеет принципиальное значение, так как механические параметры барабанной перепонки непосредственно влияют на ее колебательные свойства и лежат в основе нормального звукопроведения между наружным и средним ухом. Согласно результатам наноиндентирования в жидкости,

модуль упругости, отражающий эластичность ткани, после использования фактора роста фибробластов значимо не отличается от показателя для нативной барабанной перепонки, в отличие от регенератов, восстановленных с помощью коллагенового скаффолда без использования фактора роста, что говорит о формировании более эластичной ткани на месте дефекта под влиянием фактора роста фибробластов.

Основные положения, выводы и рекомендации научной работы внедрены в учебный процесс кафедры болезней уха, горла и носа института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Инновации в оториноларингологии», преподаваемой студентам и аспирантам по направлению подготовки (специальности) 3.1.3. Оториноларингология.

Личный вклад автора

Автором лично проведён анализ литературы по теме диссертационного исследования, обоснована актуальность и степень разработанности проблемы, сформулирована цель, задачи исследования, определён дизайн и методология проведения работы. Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе получены автором самостоятельно на базе кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также на базе Института регенеративной медицины и Центрального вивария Сеченовского Университета. Диссертант принимала непосредственное участие во всех этапах проведения исследования, в том числе самостоятельно проводила эксперименты, связанные с хирургическими методами на лабораторных животных. Автором лично проведен сбор материала, его анализ и статистическая обработка данных.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов

Полученные результаты достоверно и наглядно демонстрируют механизмы восстановления барабанных перепонки при использовании фактора роста фибробластов на модели стойкой перфорации на лабораторных животных, и служат базисом для внедрения тканеинженерного подхода регенеративной медицины в клиническую практику, дальнейшего усовершенствования способов лечения пациентов со стойкими перфорациями барабанных перепонки.

Кроме того, усовершенствованная модель стойкой перфорации может быть использована в преклинических исследованиях, посвященных разработке и оценке методов тканевой инженерии и регенеративной медицины.

Печатные работы

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, 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 издании, индексируемом в базе данных Scopus, что свидетельствует о высоком научно-методическом уровне полученных результатов.

В рамках диссертационного исследования получено 2 патента на изобретения («Устройство для измерения размера перфорации барабанной перепонки», № 2 753 139, 11.08.2021; «Способ закрытия стойких перфораций барабанной перепонки», № 2 763 980, 12.01.2022).

Материалы диссертации неоднократно доложены и обсуждены на всероссийских, международных и иностранных конференциях.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа Мокоян Ж. Т. оформлена по общепринятому плану, изложена на 143 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной общей характеристике проведенной работы и описанию использованных методов исследования, двух глав собственных экспериментальных исследований, главы,

содержащей основные результаты исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка используемой литературы. Работа иллюстрирована 30 рисунками, содержит 11 таблиц. Указатель литературы содержит 243 наименования, из них 61 работа – на русском языке, 182 – на иностранных языках.

Диссертация выполнена на высоком методическом уровне. Все разделы диссертации изложены грамотно и последовательно, дополнены наглядными фотографиями и графиками. Выводы логично вытекают из содержания диссертации, полностью отражают поставленные в работе задачи, практические рекомендации основаны на полученных результатах исследования.

Автореферат соответствует требованиям и полностью отражает содержание диссертации.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертаций и авторефератов (ГОСТ Р 7.0.11-2011). Значимых замечаний по диссертационной работе Мокоян Ж.Т. не отмечено. Имеются единичные опечатки и стилистические неточности изложения материала, не снижающие ценности проведенного исследования и не влияющие на ее качество.

Заключение

Диссертация «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 – преclinical комплексной оценки 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.

Отзыв обсужден на совместной научной конференции сотрудников отделения оториноларингологии и кафедры оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 10 от 28 октября 2022г.).

*Руководитель отделения оториноларингологии
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского
доктор медицинских наук(14.01.03 – Болезни уха, горла и носа),
доцент*



Егоров Виктор Иванович

Подпись д.м.н., доцента Егорова В.И. заверяю.
*Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф.Владимирского
доктор медицинских наук, профессор*



Берестень Наталья Фёдоровна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.
Тел.: 8-495-681-55-85, e-mail: moniki@monikiweb.ru. Веб-сайт www.monikiweb.ru