

ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета ДСУ 208.001.26 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 № 74.02- 18/100-2025

решение диссертационного совета от 19 мая 2025 года № 27

О присуждении Кудрачеву Тагиру Радиковичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Тканевая инженерия менисков коленного сустава с использованием скаффолдов на комбинированной основе» в виде рукописи по специальностям 3.1.8. Травматология и ортопедия и 1.5.22. Клеточная биология принята к защите 10 апреля 2025 г., протокол № 22 диссертационным советом ДСУ 208.001.26 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, строение 2 (Приказ ректора № 1201/Р от 05.10.2022г.).

Кудрачев Тагир Радикович, 1995 года рождения, в 2019 году с отличием окончил ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело».

В 2024 году окончил очную аспирантуру на кафедре травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Кудрачев Тагир Радикович работает в должности специалиста по учебно-методической работе Аккредитационно-симуляционного центра Института электронного образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) с 2019 года по настоящее время.

Диссертация на тему «Тканевая инженерия менисков коленного сустава с использованием скаффолдов на комбинированной основе» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.8. Травматология и ортопедия и 1.5.22. Клеточная биология, выполнена на кафедре травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Лычагин Алексей Владимирович, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра травматологии, ортопедии и хирургии катастроф, заведующий кафедрой

доктор химических наук, профессор Тимашев Петр Сергеевич, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения

Российской Федерации (Сеченовский Университет), Научно-технологический парк биомедицины, научный руководитель

Официальные оппоненты:

Лазишвили Гурам Давидович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт хирургии, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, профессор кафедры

Затолокина Мария Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, профессор кафедры

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Ярыгиным Николаем Владимировичем, заведующим кафедрой травматологии, ортопедии и медицины катастроф и доктором медицинских наук, профессором Малышевым Игорем Юрьевичем, заведующим кафедрой патологической физиологии указала, что Кудрачева Тагира Радиковича на тему: «Тканевая инженерия менисков коленного сустава с использованием скаффолдов на комбинированной основе», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.8. Травматология и ортопедия, 1.5.22. Клеточная биология является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой

содержится решение важной для травматологии и ортопедии и клеточной биологии актуальной задачи по разработке и адаптации материалов для замещения мениска коленного сустава. Выносимые на защиту научные положения, выводы и рекомендации в полной мере соответствуют общей концепции работы и полученным в ходе исследования результатам.

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 (с изменениями, утвержденными приказом №1179 от 29.08.2023г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Кудрачев Тагир Радикович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.8. Травматология и ортопедия, 1.5.22. Клеточная биология.

Соискатель имеет 4 опубликованные работы по теме диссертации, общим объемом 1,1 печатных листа, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России; 1 иная публикация.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Кудрачев, Т.Р.** Собственный опыт применения поликапролактона при производстве скаффолда мениска коленного сустава / **Т.Р. Кудрачев, А.В. Лычагин, М.М. Липина, Е.Б. Калинин, М.П. Елизаров, Ю.Р. Гончарук, Н.А. Аксенова, Д.И. Ларионов, М.И. Шкердина // Кафедра травматологии и ортопедии – 2023. – № 1(51). – С.18–24.**

2. Новый способ определения диагностических параметров суставного хряща: от теории к практике (клинический пример) / Б.Д. Райков, К.М. Азаркин, А.В. Лычагин, Ю.Р. Гончарук, М.М. Липина, А.В. Гаркави, И.А. Вязанкин, Д.А. Погосян, Е.Б. Калинин, Б.М. Калинин, **Т.Р. Кудрачев**, Э.Э. Мурдалов, А.Р. Дрогин, Н.О. Белов, Н.Р. Ровнягина, Г.С. Будылин // **Кафедра травматологии и ортопедии – 2023. – №1(51). – С.73 – 81**

3. Оценка остеоинтеграции коллагеновой мембраны при реконструкции связочного аппарата коленного сустава (экспериментальное исследование) Э.Э. Мурдалов, А.В. Лычагин, П.С. Тимашев, М.М. Липина, Е.Б. Калинин, А.П. Купряков, Д.С. Бобров, Д.А. Погосян, А.Б. Шехтер, А.Л. Файзулин, Н.Б. Сережникова, А.А. Антошин, И.В. Ермилов, А.А. Подлесная, **Т.Р. Кудрачев**, А.М. Магданов, С.Е. Зотов, М.И. Шкредина, А.А. Шубкина // **Кафедра травматологии и ортопедии – 2023. – № 2 (52). – С.57–66.**

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, профессора, профессора кафедры травматологии и ортопедии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» – Лазко Федора Леонидовича; кандидата биологических наук, доцента кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» – Липиной Татьяны Владимировны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что известен своими достижениями в травматологии и ортопедии, клеточной биологии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами двух из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, которые соответствуют профилю представленной диссертации.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 3.1.8. Травматология и ортопедия и 1.5.22. Клеточная биология, в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены три доктора наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология: доктор медицинских наук, профессор Блинова Екатерина Валериевна; доктор медицинских наук Демяшкин Григорий Александрович; доктор медицинских наук, профессор Раденска-Лоповок Стефка Господинова, которые являются членами диссертационного совета ДСУ 208.001.31, созданного на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), утвержденного Приказом ректора № 1442/Р от 17.10.2023 года.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана технология изготовления многокомпонентного каркаса скаффолда с контролируемыми параметрами, позволяющими имитировать нативную микроархитектуру мениска коленного сустава.

Доказаны преимущества использования короткого медиального хирургического доступа при имплантации скаффолда мениска на модели кролика породы Советская Шиншилла.

Доказано, что на отдаленном сроке после имплантации менисковый

регенерат вокруг комбинированного скаффолда, в отличие от скаффолда из поликапролактона (ПКЛ), достигает высокой степени зрелости и по гистологическим характеристикам максимально приближен к строению нормального гиалинового хряща нативного мениска с наличием клеток по типу хондрогенных во внутренней части регенерата и фибробластоподобных клеток во внешней части регенерата.

Установлено, что гистологическое состояние гиалиновой хрящевой ткани суставных поверхностей бедренной и большеберцовой костей при имплантации комбинированного скаффолда демонстрирует более выраженные хондропротекторные свойства по сравнению с результатами после имплантации поликапролактонового скаффолда.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

В ходе проведенного нами исследования было установлено, что подобранные материалы не обладают цитотоксическим действием; изготовленные скаффолды показали свою биосовместимость и способность выдерживать долгие циклические механические нагрузки; продемонстрировано, что составляющие элементы скаффолда не оказывают выраженного местно-раздражающего действия на окружающие ткани. Доказана эффективность разработанной методики имплантации скаффолдов мениска коленного сустава на модели кроликов породы Советская Шиншилла.

Установлено, что хрящевой регенерат обладает регенеративным потенциалом индукции клеточных масс, что подтверждено наличием во внутренней части мениска участков гиалиновой хрящевой ткани, богатой гликозаминогликанами с хондроцитоподобными клетками, а во внешней части мениска – зонами волокнистой хрящевой ткани. Следовательно, можно утверждать, что комбинированный скаффолд лучше повлиял на регенерацию ткани мениска по сравнению со скаффолдом ПКЛ.

Дополнены данные о тканевых и клеточных аспектах компенсаторно-

приспособительных реакций, модуляции регуляторных механизмов пролиферации, дифференцировки и гибели хондрогенных клеток и клеток фибробластического ряда, активации неоваскуляризации в модели биоразлагающегося скаффолда мениска.

Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использована методика изготовления скаффолдов при помощи аддитивных технологий с применением биосовместимых материалов.

Изложены оптимальные параметры для печати каркаса скаффолдов из поликапролактона на экструзионном 3Д принтере и определен оптимальный состав компонентов скаффолда.

Изучены механические свойства произведенных имплантов, а также их регенеративный потенциал после имплантации в коленный сустав на гистологическом исследовании скаффолдов.

Установлено, что поликапролактоновые скаффолды с коллагеновыми гидрогелями не имеют контактной цитотоксичности для фибробластов человека и способствуют увеличению клеточной пролиферации на 15% к третьим суткам культивации. На 30-й день после их подкожной имплантации у крыс не наблюдалось воспалительных реакций, а в поры скаффолда прорастала рыхлая соединительная ткань.

Проведено сравнение двух методик имплантации скаффолда мениска в коленный сустав и определена оптимальная тактика имплантации в коленный сустав кролика породы Советская Шиншилла.

Впервые производили оценку состояния жизни лабораторных в послеоперационном периоде при имплантации скаффолдов в коленный сустав кроликов по шкале боли кроликов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Разработана технология изготовления многокомпонентного каркаса скаффолда из поликапролактона на 3D-принтере на основе 3D-модели. Механическая прочность таких скаффолдов составила 30 МПа при индентации и 12 МПа при растяжении, что сопоставимо с нативным мениском кролика как экспериментальной модели.

По результатам проведенного эксперимента было доказано, что имплантация разработанного скаффолда мениска на поликапролактановой основе, импрегнированного коллагеновым гидрогелем, является безопасной и обладает высоким регенераторным потенциалом, что позволяет рекомендовать данный скаффолд для дальнейших испытаний на крупных животных с целью последующего использования в клинической практике для замещения дефектов менисков коленного сустава.

Разработана модель для проведения доклинических исследований на лабораторном животном породы Советская Шиншилла.

Определены преимущества короткого медиального хирургического доступа при имплантации скаффолда мениска на модели лабораторного животного породы Советская Шиншилла.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Идея диссертационного исследования базируется на анализе практики и обобщении передового опыта в данных областях науки, а само исследование выполнено на достаточно высоком методическом уровне с убедительным статистическим обоснованием полученных результатов.

Предлагаемая комбинация поликапролактоновой матрицы, полученной методом FDM 3D-печати и последовательно модифицированной гидрогелями на основе коллагенов I и II типов, характеризуется высокой доступностью и воспроизводимостью. Результаты нашего исследования сопоставимы с ранее упомянутыми исследованиями и подтверждают

потенциал данной конструкции для быстрого внедрения индивидуализированных имплантатов в клиническую практику при минимальных экономических затратах.

В работе использованы оригинальные данные, полученные в результате проведенных *in vitro* экспериментов на изготовленных комбинированных скаффолдах в сравнении с нативными менисками кроликов породы Советская Шиншилла, а именно оценка механических свойств, определение гидрофильности и цитотоксичности, выполненных на современном оборудовании с использованием соответствующего программного обеспечения, применением современных методов статистической обработки данных.

Достоверность результатов экспериментов *in vivo* определяется достаточным объемом выборки экспериментальных животных, применением современных информативных методик, выполненных с использованием сертифицированного оборудования и реактивов, и включающих комплекс функциональных и биохимических методов в сочетании с морфологической верификацией процесса заселения клеточными элементами оригинальных отечественных скаффолдов.

Использованы современные методики сбора и статистической обработки исходной информации. Многогрупповые статистические сравнения оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Были проверены предположения U-критерия Манна-Уитни (независимые измерения, ненормальное распределение и альтернативная изменчивость). Затем значения p для каждого парного U-критерия Манна-Уитни были пересчитаны с использованием поправки Бонферрони. Во всех многогрупповых попарных сравнениях значение $p < 0,05$ считали показателем статистической значимости. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Основные манипуляции с полученными объемами данных, построение графических изображений, оформление текста выполняли с использованием программы

Microsoft Office (Excel версия 16.69, Word версия 16.69) и программы StatTech v. 4.6.1 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении) и с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при ненормальном распределении).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах исследования: в выборе темы исследования, разработке цели, задач и методов исследования, их теоретическом и практическом обосновании и реализации.

Автором были разработаны и произведены оригинальные 3Д-конструкты менисковых скаффолдов, усовершенствована методика имплантации скаффолдов на экспериментальной модели кролика, разработана методология оценки физико-химических свойств нативных менисков и менисковых скаффолдов, а также предложен протокол гистологической оценки эксплантированных каркасов. Автором проведены запланированные *in vitro* эксперименты, а именно механические тесты скаффолдов на сжатие и растяжение до и после имплантации, оценка гидрофильности и определение контактной цитотоксичности с использованием культуры клеток фибробластов. В рамках *in vivo* экспериментов автор провел подкожную имплантацию скаффолдов на модели крысы породы Wistar с последующим морфометрическим анализом периимплантных тканей. Автором проанализированы результаты *in vitro* и *in vivo* экспериментов, проведен анализ лабораторных данных и результатов гистологического исследования и их статистической обработки.

Вклад Кудрачева Тагира Радиковича является определяющим на всех

этапах проведенного исследования, подготовке опубликованных научных работ, написанию всех глав диссертационного исследования и автореферата.

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 (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Были заданы вопросы дискуссионного характера.

Соискатель Кудрачев Тагир Радикович ответил на все задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию.

На заседании 19 мая 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи – по разработке и адаптации материалов замещения мениска коленного сустава. Выносимые на защиту научные положения, выводы и рекомендации в полной мере соответствуют общей концепции работы и полученным в ходе исследования результатам.

Присудить Кудрачеву Тагиру Радиковичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования, диссертационный совет, в количестве 17 человек, из них 10 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (7 докторов наук по специальности 3.1.8. Травматология и ортопедия и 3 доктора наук по специальности 1.5.22.

Клеточная биология), участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за присуждение ученой степени – 17, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета
д.м.н., профессор



Рапопорт Леонид Моисеевич

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

Крупинов Герман Евгеньевич

«21» мая 2025 года