

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 - 07/065 - 2024

решение диссертационного совета от 19 сентября 2024 года № 21

О присуждении Гостеву Михаилу Сергеевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Экспериментальное обоснование применения биорезорбируемых персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта» по специальностям 3.1.7. Стоматология и 1.5.22. Клеточная биология принята к защите 27 июня 2024 года, протокол №20/1 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, строение 2 (Приказ ректора №1200/Р от 05.10.2022 г.).

Гостев Михаил Сергеевич, 1985 года рождения, в 2007 году окончил ГОУ ВПО Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по специальности «Стоматология».

С 2022 года соискатель 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 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) с 2022 года по настоящее время.

Диссертация на тему «Экспериментальное обоснование применения биорезорбируемых персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта» по специальностям 3.1.7. Стоматология и 1.5.22. Клеточная биология 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).

Научные руководители:

– кандидат медицинских наук, доцент Дьячкова Екатерина Юрьевна, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт стоматологии имени Е.В. Боровского, кафедра хирургической стоматологии, доцент кафедры

– доктор химических наук, доцент 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), Центр «Цифрового биодизайна и персонализированного здравоохранения», профессор центра

Официальные оппоненты:

Атрушкевич Виктория Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапевтической стоматологии и пародонтологии, заведующий кафедрой

Деев Роман Вадимович – кандидат медицинских наук, доцент, «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», первый заместитель директора

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Дурново Евгенией Александровной, директором Института стоматологии, заведующим кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии и доктором биологических наук, профессором Ермолиным Игорем Леонидовичем, заведующим кафедрой гистологии с цитологией и эмбриологией, указала, что диссертационная работа Гостева Михаила Сергеевича на тему: «Экспериментальное обоснование применения биорезорбируемых персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.7. Стоматология, 1.5.22. Клеточная биология, выполненная под научным руководством к.м.н., доцента Дьячковой Е.Ю. и д.х.н., доцента Тимашева П.С., является научно-квалификационной работой, в которой содержится

решение задачи повышение эффективности лечения пациентов с обширными операционными раневыми дефектами слизистой оболочки рта путем научного обоснования применения разработанной персонализированной коллагеновой мембраны из бычьего ахиллова сухожилия в эксперименте, имеющей существенное значение для 3.1.7. Стоматология и 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки), что 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 г. (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Гостев Михаил Сергеевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.7. Стоматология и 1.5.22. Клеточная биология.

Соискатель имеет 8 опубликованных работ по теме диссертации общим объемом 1,0 печатных листа (авторский вклад определяющий), из них: 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России; 1 научная статья — в системе базы данных Scopus; 4 — материалы всероссийских и международных конференций (тезисы).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Antoshin, A., Gostev, M., Khristidis, Y., Giliazova, A., Voloshin, S., Blagushina, N., Smirnova, O., Diachkova, E., Istranova, E., Usanova, A., et al. // Electrophoretically Co-Deposited Collagen–Lactoferrin Membranes with Enhanced Pro-Regenerative Properties for Oral Soft Tissue Regeneration. –

International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – № 24 (24). – P. 17330.
DOI:10.3390/ijms242417330 [Scopus]

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

На автореферат диссертации поступили отзывы от: кандидата медицинских наук, заведующего отделением (хирургическим с группой анестезиологии реанимации) федерального государственного бюджетного учреждения «Медицинский соматологический центр» Министерства обороны Российской Федерации – Безрукова Андрея Андреевича; кандидата медицинских наук, врача-стоматолога-хирурга Общества с ограниченной ответственностью Медицинский центр «НЕБОЛИТ» – Макеева Михаила Константиновича; доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Шулакова Вадима Валентиновича.

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.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими

достижениями в области стоматологии и клеточной биологии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, которые соответствует профилю представленной диссертации.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 3.1.7. Стоматология и 1.5.22. Клеточная биология, в состав диссертационного совета с правом решающего голоса, на разовую защиту, введены три доктора наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология: доктор медицинских наук, профессор Кузнецов Сергей Львович; доктор медицинских наук, профессор Раденска-Лоповок Стефка Господинова; доктор медицинских наук Демяшкин Григорий Александрович – члены диссертационного совета ДСУ 208.001.31, созданного при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Приказ № 1442/Р от 17.10.2023 г).

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработан способ повышения эффективности лечения пациентов с обширными операционными раневыми дефектами слизистой оболочки рта путем научного обоснования применения разработанной персонализированной коллагеновой мембраны из бычьего ахиллова сухожилия в эксперименте. Доказано благоприятное течение послеоперационного периода в случае закрытия обширных раневых дефектов слизистой оболочки рта лабораторных животных биорезорбируемыми мембранами из персонализированного коллагена. Выявлено значительное улучшение количественных и качественных характеристик регенератов слизистой оболочки полости рта с применением коллагеновых матриц по сравнению с заживлением вторичным натяжением; сравнительный гистологический и иммуногистохимический анализ регенератов слизистой оболочки полости рта в зависимости от имплантируемого материала

(мембраны) указывает на увеличение количества вновь образованных кровеносных сосудов при использовании персонализированного коллагена (как с лактоферрином, так и без него). Доказано увеличение количества α -SMA-позитивных клеток, преимущественно фибробластического ряда и гладких миоцитов, пучков коллагеновых волокон при гистохимической реакции по Маллори, что указывает на высокую степень регенерации слизистой оболочки полости рта в зоне имплантации. Обоснована эффективность персонализированных мембран с лактоферрином для решения проблемы защиты биоматериалов от инфицирования бактериями в полости рта.

Даны результаты применения разработанных коллагеновых мембран в эксперименте на животных. Показана конкурентоспособность разработанных коллагеновых мембран на основе ахиллова сухожилия по сравнению с существующими аналогичными коллагеновыми матрицами. Предложен алгоритм применения разработанных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта, определивший преимущества перед аналогами в отношении регенерации мягких тканей и снижения микробного роста в зоне операции.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: доказана высокая эффективность новой персонализированной коллагеновой матрицы для закрытия раневых дефектов слизистой оболочки рта. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс микробиологических, лабораторных, морфологических и иммуногистохимических, статистических методов исследования. Четко изложены положения, выносимые на защиту, представлены соответствующие факты и идеи, разработан алгоритм применения новых коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта. Приведены исследования свойств и потенциальной эффективности коллагеновой матрицы *in vitro* и *in vivo*, что позволило получить новые

знания о возможностях использования данного материала в стоматологии. Изложена методика изготовления матрицы и внедрение молекул лактоферрина в ее состав, что может быть полезным для разработки других биоматериалов с антибактериальными свойствами. Показано, что выявленная неоваскуляризация, коллагенообразование, увеличение α -SMA-позитивных клеток позволяет говорить об активации регенерации слизистой оболочки полости рта в области обширных раневых дефектов за счет применения «персонализированной коллагеновой мембраны», обоснована рекомендация применять мембраны из персонализированного коллагена для устранения дефектов слизистой оболочки рта. В ходе диссертационного исследования изучены закономерности гистогенеза, клеточной дифференцировки, физиологической и репаративной регенерации тканей, степень регуляции этих процессов, а также адаптация клеток и тканей к действию имплантатов (мембран) в слизистой оболочке полости рта на основании проведенного морфологического и иммуногистохимического анализа. Изучены способности накопления биомассы штаммов микроорганизмов (*S.aureus*, *S.mutans*, *C.albicans*) для исследуемых коллагеновых матриц. Выявлены 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. Проведена модернизация и предложена для практической деятельности техника операций — ограниченной вестибулопластики по Кларку — и закрытие донорской зоны на твердом небе при заборе соединительнотканного трансплантата с применением разработанной коллагеновой матрицы позволяют улучшить качество жизни пациентов в послеоперационном периоде за счет сокращения сроков заживления ран, снижения выраженности отека в данной области. Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: разработаны и внедрены в учебный процесс на кафедре хирургической

стоматологии Института стоматологии имени Е. В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины хирургическая стоматология по направлению подготовки (специальности) 3.1.7. Стоматология. Создан алгоритм применения новых резорбируемых мембран, в том числе с активными веществами, предотвращающими инфицирование раны, для закрытия раневых дефектов слизистой оболочки рта у пациентов при проведении операций в полости рта. Представлены данные регенерации мягких тканей полости рта лабораторных животных в эксперименте, где для дополнительной стимуляции регенерации рекомендовано в состав коллагеновых мембран вводить молекулы лактоферрина.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: достоверность научных положений, выводов, заключений, сформулированных в диссертации, обеспечивается научной постановкой задач исследования, подтверждается достаточным объемом материала исследования и обоснованным выбором методов исследования, таких, как проведенное экспериментальное исследование на лабораторных животных (оценка выраженности отека, гиперемии и регенерации в динамике, послеоперационный контроль осуществляли на 3, 5, 7 и 14 сутки), Морфологическое и иммуногистохимическое исследование на 14 сутки: в каждом образце оценивали признаки воспаления (экссудация, степень инфильтрация иммунными клетками, микроциркуляторные нарушения) и регенерации (неоангиогенез, пролиферация фибробластов, степень зрелости грануляционной ткани), а также экспрессия антител к α -SMA. Микробиологическое исследование: сравнительный анализ микробного роста на поверхности полученных коллагеновых мембран проводили при «заселении» их поверхности штаммами условно-патогенных микроорганизмов полости рта. Для проведения экспериментов были выбраны *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. Также

проводили оценку изменения рН 10 % раствора сахарозы под влиянием микроорганизмов биопленки во всех группах. Временные точки измерения составляли 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30 мин. Впервые был применен аппаратный способ для изучения механических свойств новых «персонализированных коллагеновых мембран»: прочность, растяжимость, абсорбция.

Идея базируется на анализе практики и обобщении передового опыта; использованы современные методики сбора и обработки исходной информации.

Личный вклад соискателя состоит в: непосредственном участии анализа 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 морфологического исследования. Автор самостоятельно обработал результаты исследования и вместе с соавторами подготовил публикации по всем разделам диссертации. Автор выступал на конференциях регионального, всероссийского и международного уровней с результатами исследований.

В диссертационной работе автором лично подготовлены рисунки и таблицы, демонстрирующие полученные результаты, сформулированы выводы и предложены практические рекомендации.

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 критических замечаний высказано не было.

Соискатель Гостев Михаил Сергеевич в полной мере ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию.

На заседании 19 сентября 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи – повышение эффективности лечения пациентов с обширными операционными раневыми дефектами слизистой оболочки рта путем научного обоснования применения разработанной персонализированной коллагеновой мембраны из бычьего ахиллова сухожилия в эксперименте, имеющей важное практическое значение, способствующей повышению качества оказания стоматологической помощи населению.

Присудить Гостеву Михаилу Сергеевичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет, в количестве 18 человек, присутствовавших на заседании, из них 14 по специальности, рассматриваемой диссертации (11 докторов наук по специальности 3.1.7. Стоматология и 3 доктора наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология), из 24 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за

