

## Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.01 ФГАОУ ВО 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 № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 16 ноября 2020 года № 9.

О присуждении Хесуани Юсефу Джоржевичу, гражданину России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Моделирование функциональной тканеинженерной конструкции щитовидной железы с использованием технологии 3D-биопринтинга» в виде рукописи по специальности 03.03.04. – Клеточная биология, цитология, гистология принята к защите 24 августа 2020 г., протокол № 2 диссертационным советом ДСУ 208.001.01 ФГАОУ ВО 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 Университета № 0463 от 28.05.2020г.).

Хесуани Юсеф Джоржевич 1984 года рождения в 2007 году с отличием окончил Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова г. Москва по специальности «лечебное дело».

С 2017 года является соискателем ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России.

С 2013 года Хесуани Юсеф Джоржевич работает исполнителем директором Частное учреждение «Лаборатория биотехнологических исследований «3Д Биопринтинг Солюшенс».

Диссертация «Моделирование функциональной тканеинженерной конструкции щитовидной железы с использованием технологии 3D-биопринтинга» по специальности 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология выполнена на кафедре биологии им. Академика В.Н. Ярыгина педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, в отделении прогноза эффективности консервативного лечения ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена» - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, в частном учреждении «Лаборатория биотехнологических исследований «3Д Биопринтинг Солюшенс».

**Научный руководитель:** доктор биологических наук, профессор Сергеева Наталья Сергеевна, ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, отделение прогноза эффективности консервативного лечения, заведующая отделением.

**Официальные оппоненты:**

- Скалецкий Николай Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплатологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, отделение подготовки научных и медицинских кадров с аккредитационно-симуляционным центром, главный специалист;
- Ярыгин Константин Никитьевич – член. – корр. РАН, доктор биологических наук, ФГБНУ ИБМХ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», лаборатория клеточной биологии, заведующий лабораторией – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** ФГБВОУ ВО «Военная медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-

Петербург в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук, доцентом, Нагибовичем Олегом Александровичем - начальником научно-исследовательского центра указала что, диссертация Хесуани Юсефа Джоржевича на тему «Моделирование функциональной тканеинженерной конструкции щитовидной железы с использованием технологии 3D-биопринтинга», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задачи, имеющей существенное значение для создания экспериментальных моделей тканеинженерных конструкций солидных органов с использованием технологии 3D-биопринтинга. По объему проведенных исследований и научной новизне полученных автором результатов работа соответствует 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 № 0094/Р от 31.01.2020 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

На автореферат диссертации поступил отзыв от: кандидата биологических наук, заведующего лабораторией биоматериалов и тканевых конструкций МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск - Бекетова Евгения Евгеньевича; доктора биологических наук, профессора, заведующего отделом биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. В.И.Шумакова» Минздрава России, г. Москва – Севастьянова Виктора Ивановича

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.

ФГБВОУ ВО «Военная медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург в выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 21 опубликованных работ все по теме диссертации общим объемом 6,9 печатных листа, 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, 9 статей индексируемых в международной базе Scopus и WoS, 7 статей в научно-практических журналах, 1 патент, 1 Евразийский патент

#### **Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Кудан Е.В., Перейра Ф. Д. А. С., Парфенов В.А., Касьянов В. А., Хесуани Ю. Д., Буланова Е. А., Миронов В. А. Распластывание тканевых сфероидов, сформированных из первичных фибробластов человека, на поверхности микроволокнисто гоэлектроспиннингового полиуретанового матрикса (сканирующее электронно-микроскопическое исследование) // **Морфология.** – 2015- №6 -С. 70-74.
2. **Hesuani Yu.D.,** Pereira F.D, Parfenov V.A., Koudan E.V., Mitryashkin A.N., Replyanski N.S., Kasyanov V.A., Knyazeva A.A., Bulanova E.A. and Mironov V.A. Design and Implementation of Novel Multifunctional 3D Bioprinter - **3D Printing and Additive Manufacturing.** 2016. Vol. 3, № 1, pp.: 65-68.
3. Bulanova E.A., Koudan E.V., Degosserie J., Heymans C., Pereira F.D., Parfenov V.A., Sun Y., Wang Q., Akhmedova S.A., Sviridova I.K., Sergeeva N.S., Frank G.A., **Khesuani Y.D.,** Pierreux C.E., Mironov V.A. Bioprinting of functional vascularized mouse thyroid gland construct. **Biofabrication.** 2017. 9(3):034105, pp: 1-13.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

Разработана новая научная концепция, позволившая создание тканеинженерных конструкций (на примере моделирования тканеинженерной конструкции щитовидной железы) на основе гидрогелей и тканевых сфероидов с использованием технологии 3D-биопринтинга.

Установлена морфологическая и функциональная полноценность тканеинженерных конструкторов щитовидной железы мышей, полученных путем 3D- биопечати из сфероидов эмбриональных эксплантов щитовидной железы, аллантаисов мыши и коллагена, на модели имплантации под капсулу почки мышам с нокаутированной радиоактивным йодом щитовидной железой.

Показан фолликулогенез из минорной популяции тиреоцитов при их 3D-культивировании в геле на основе лизата тромбоцитов на границе раздела воздух-гель при разработке методики получения материала для 3D-биопринтинга прототипа щитовидной железы человека.

Продемонстрировано, что микроорганные 3D-культуры щитовидной железы человека *in vitro* в среде, обогащенной лизатом тромбоцитов человека, на границе раздела фаз жидкость-воздух в течение 21 суток сохраняют фолликулярную структуру, способность захватывать йод и синтезировать тиреоглобулин и активизировать эти процессы в ответ на стимуляцию тиреотропным гормоном гипофиза.

Полученные данные легли в основу моделирования тканеинженерной конструкции щитовидной железы с использованием технологии 3D-биопринтинга. Разработанная технология позволяет не только создавать функциональные тканеинженерные конструкции, но автоматизировать и, соответственно, стандартизировать данный процесс.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

- доказана принципиальная возможность создания функциональных тканеинженерных конструкций щитовидной железы с использованием

технологии 3D-биопринтинга, в том числе с применением метода печати одиночными сфероидными;

- установлены свойства и поведение тканевых сфероидов, полученных разными методами, оптимальное первоначальное содержание клеток в сфероиде, сроки культивирования сфероидов;

- доказана возможность сохранения в функциональном состоянии тиреоидных фолликулов, выделенных из ткани щитовидной железы человека, в геле на основе лизата тромбоцитов, не менее 4,5 месяцев.

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

разработанная технология 3D-биопринтинга, включающая: методику экструзионной 3D-биопечати коллагеном (с разными температурными режимами емкости форсунки и платформы) тканевыми сфероидными, подбор условий их последующего созревания и слияния в тканеинженерной конструкции, а также применение геля на основе ЛТ доноров (богатого факторами роста и другими биологически активными веществами) для 3D-культивирования, может быть использован как этап формирования тканеинженерных конструкций различных органов и тканей.

Полученные данные показывают, что использование в качестве 3D-матрикса для клеток/сфероидов/ микроорганизмов культур в геле на основе лизата тромбоцитов позволяет сохранять функциональные свойства этих культур и реализовать их морфогенетические потенциалы.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:** диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Достоверность результатов исследования доказывается представленным материалом. Исследования по функциональности напечатанных тканеинженерных конструкций были проведены на 23 лабораторных животных. Используются современные методы морфологических исследований (гистологический, иммуногистохимический, орфометрический),

что позволило получить статистически значимые результаты, характеризующиеся воспроизводимостью.

Теория построена на основании результатов глубокого анализа литературных данных, представленных по изучаемой проблематике, и согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными и практическими данными по теме исследования.

Концепция базируется на анализе и обобщении теоретико-практических данных зарубежных и отечественных исследований, анализе результатов практического применения используемых в работе методов и ранее полученных с их помощью данных. Проанализировано 198 источников, 186 из которых принадлежат зарубежным авторам. Объем исследования достаточен для формирования заключения.

Установлено, что по значительной части полученных автором результатов совпадения с данными в предшествующих публикациях в доступной научной литературе отсутствуют.

**Личный вклад соискателя состоит в том,** что автор лично выполнял эксперименты по созданию тканеинженерных конструкторов с использованием технологии 3D-биопечати, формированию трехмерной модели, культивированию клеток, формированию тканевых сфероидов, изучению модели слияния и распластывания тканевых сфероидов, провел оценку жизнеспособности клеток, выделение эмбриональных эксплантов щитовидной железы и аллантоисов мыши, культивирование тиреоцитов, тиреоидных фолликулов и микроорганов щитовидной железы человека, осуществлял статистическую обработку полученных результатов.

Автор принимал непосредственное участие в написании тезисов и статей, их подготовке к публикации в научных изданиях, участвовал в качестве докладчика на конференциях разного уровня.

Диссертантом лично написана диссертация, сформулированы выводы и положения, выносимые на защиту. Анализ и интерпретация полученных данных представлены автором в докладах и научных публикациях.

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)», утвержденным приказом ректора Сеченовского университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 22 человек (11- очно, 11- дистанционно), присутствовавших на заседании, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 25 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: «за» присуждение ученой степени - 22, против присуждения ученой степени – «нет».

На заседании 16 ноября 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Хесуани Юсефу Джоржевичу ученую степень кандидата медицинских наук.

Зам. председателя  
диссертационного совета

Пауков Вячеслав Семенович

Ученый секретарь  
диссертационного совета \*

Блинова Екатерина Валериевна

«18» ноября 2020 года

