

Заключение диссертационного совета ДСУ 208.001.03 на базе 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 № 74.01-24/123-2020 -

Решение диссертационного совета от «07» декабря 2020 года протокол № 34.

О присуждении Власовой Наталье Владимировне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Реконструкция опорных тканей с использованием скаффолдов, произведенных методом трехмерной печати (экспериментальное исследование)» в виде рукописи по специальностям 14.01.17 – Хирургия и 14.01.31 – Пластическая хирургия, принята к защите «28» сентября 2020 года, протокол № 24, диссертационным советом ДСУ 208.001.03 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (далее - ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0459/Р от 28.05.2020 г.).

Власова Наталья Владимировна, 1987 года рождения, в 2011 году окончила ГОУ ВПО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

В 2017 году окончила очную аспирантуру на кафедре онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация выполнена на кафедре онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (прежнее наименование - лечебный факультет ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)).

Власова Наталья Владимировна работает врачом-хирургом в хирургическом отделении Поликлиники «Медси» на Ленинградском проспекте Акционерного общества «Группа компаний «Медси» с апреля 2016 года по настоящее время.

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН **Решетов Игорь Владимирович** - заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

доктора медицинских наук **Зелянин Александр Сергеевич** - профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Официальные оппоненты:**

1. **Ануров Михаил Владимирович** - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела экспериментальной хирургии, профессор кафедры организации биомедицинских исследований ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России.

2. **Ходорковский Марк Анатольевич** - доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский

государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России - дали положительные отзывы на диссертацию.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям: 14.01.17 – Хирургия и 14.01.31- Пластическая хирургия, были введены в состав диссертационного Совета на разовую защиту с правом решающего голоса три доктора наук по специальности 14.01.31 –Пластическая хирургия:

**Старцева Олеся Игоревна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Истранов Андрей Леонидович** - доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Адамян Рубен Татевосович** - доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России), в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук,

48

профессором, заведующим отделением реконструктивно - пластической хирургии Ожогового центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России Сарыгиным Павлом Валерьевичем, указала, что диссертационная работа на тему «Реконструкция опорных тканей с использованием скаффолдов, произведенных методом трехмерной печати (экспериментальное исследование)» в виде рукописи по специальностям 14.01.17 – Хирургия и 14.01.31 – Пластическая хирургия, является самостоятельной законченной научно - квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная задача для современной хирургии - создана экспериментальная ортотопическая модель травмы костей предплечья, на которой убедительно доказана возможность ускорения регенерации за счет применения скаффолдов на основе трикальцийфосфата, полученных методом трехмерной печати и обогащенных ростовыми факторами.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, установленным 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 от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.17 – Хирургия и 14.01.31 – Пластическая хирургия.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, руководителя научно-клинического отдела челюстно-лицевой и пластической хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России – Караяна Арутюна Суреновича; доктора медицинских наук, профессора, заведующего

отделением хирургии позвоночника ФГБНУ "Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского" - Аганесова Александра Георгиевича. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России), г. Москва, выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, общим объемом 1,07 печатных листа, отражающих содержание диссертации, из них 2 статьи опубликованы в журнале библиографической базы данных Scopus, а также 4 статьи из перечня ведущих периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ, 3 патента Российской Федерации на изобретение.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Харьковская Н.В., Решетов И.В., Зелянин А.С., Филиппов В.В., Суворцева Н.С., Попов В.К., Комлев В.С., Миронов А.В. Современные биоинженерные конструкции для реконструкции костной ткани // **Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.** – 2016. - № 1. – С. 50-59. ВАК.
2. Харьковская Н.В., Решетов И.В., Зелянин А.С., Филиппов В.В., Суворцева Н.С., Попов В.К., Комлев В.С., Миронов А.В. Пути витализации

биоинженерных конструкция для восстановления опорно-двигательного аппарата  
// **Head and Neck. Голова и шея.** - 2016 . - №1/2 (май). – С. 55- 59. ВАК

3. **Харькова Н.В.,** Решетов И.В., Зеянин А.С., Филиппов В.В., Папов А.В., Комлев С.В., Миронов А.В., Гольдштейн Д.В., Бухарова Т.Б., Васильев А.В., Заволович Ю.Д., Красковский Ф.Я. Влияние мультипотентных стромальных клеток на остеогенез, ангиогенез // VII Всероссийский съезд трансплантологов, материалы съезда. – Москва: 27-29 июня 2016г. 23

4. Пат. **2633084** Способ изучения костных заменителей /**Харькова Н.В.,** Зеянин А.С., Филиппов В.В., Жидков И.Л., Красковский Ф.Я.// № 2016101643. - заявл. 20.01.2016 . - опубл. 11.10.2017. - Бюл.№29

5. Пат. **2621947** Способ формирования модели костного дефекта. / **Харькова Н.В.,** Зеянин А.С., Филиппов В.В.,//№ 2016101642; заявл. 20.01.2016; опубл. 08.06.2017 Бюл.№16

6. Пат.**2620018** Способ устранения костного дефекта костнозамещающим материалом. **Харькова Н.В.,** Зеянин А.С., Филиппов В.В., Решетов И.В. // № 2016101645; заявл. 20.01.2016; опубл. 22.05.2017 Бюл. №15

7. **Харькова Н.В.** Решетов И.В., Зеянин А.С., Филиппов В.В. Опыт реконструкции опорных тканей кисти с использованием аддитивных технологий // **Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.** - 2017. - №1. - С. 37-41. ВАК

8. **Харькова Н.В.** Бацаленко Н.П., Решетов И.В. Прямая невротизация мышцы: механизм, способы стимуляции аксонального роста // **Head and Neck. Голова и шея** Методы оценки результатов. – 2017. - №4. - С. 53-56 ВАК

9. **Kharkova NV, Reshetov IV, Zelianin AS , Philippov VV, Sergeeva NS, Sviridova IK, and Komlev VS** Biological Properties Of @ -3-Calcium Phosphate in The Aspect of Tissue Engineering // **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.** – 2018. - May–June. - 9(3) - P. 218-223 Scopus

10. **Kharkova NV**, Reshetov IV, Zelianin AS, Philippov VV, Sergeeva NS, Sviridova IK, Komlev VS, Andreeva U.U. and Kuznecova O.A. Threedimensional TCP scaffolds enriched with Erythropoietin for stimulation of vascularization and bone formation // Electronic Journal of General Medicine. - 2019. - Volum 16. - Issue 2, Art. No: em115. Scopus

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

1. **Харькова Н.В.** Решетов И.В., Зеянин А.С., Филиппов В.В., Сукорцева Н.С., Попов В.К., Комлев В.С., Миронов А.В. Современные биоинженерные конструкции для реконструкции костной ткани // **Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.** – 2016. - № 1. – С. 50-59. ВАК.

2. **Харькова Н.В.** Решетов И.В., Зеянин А.С., Филиппов В.В., Сукорцева Н.С., Попов В.К., Комлев В.С., Миронов А.В. Пути витализации биоинженерных конструкция для восстановления опорно-двигательного аппарата // **Head and Neck. Голова и шея.** - 2016 . - №1/2 (май). – С. 55- 59. ВАК

3. **Kharkova NV**, Reshetov IV, Zelianin AS , Philippov VV, Sergeeva NS, Sviridova IK, and Komlev VS Biological Properties Of @ -3-Calcium Phosphate in The Aspect of Tissue Engineering // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2018. - May–June. - 9(3) - P. 218-223 Scopus

4. **Kharkova NV**, Reshetov IV, Zelianin AS, Philippov VV, Sergeeva NS, Sviridova IK, Komlev VS, Andreeva U.U. and Kuznecova O.A. Threedimensional TCP scaffolds enriched with Erythropoietin for stimulation of vascularization and bone formation // Electronic Journal of General Medicine. - 2019. - Volum 16. - Issue 2, Art. No: em115. Scopus

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

*Разработана ортотопическая модель костного дефекта критического размера лучевой кости у крыс, которая максимально приближена к клиническим условиям*

и позволяет объективно оценить эффективность различных способов хирургического лечения.

*Разработана* методика реконструкций прототипических критических дефектов трубчатых костей, являющаяся перспективной для клинических исследований в различных разделах хирургии.

*Разработана* методика трехмерной печати трикальцийфосфатного скаффолда.

*Предложена* методика трехмерного прототипирования трикальцийфосфатного скаффолда и достоверно многократно воспроизведена с совпадением размера дефекта до 0,25 мкм.

*Доказано*, что оригинальная модель дефекта кости критического размера у крыс, разработанная на лучевой кости, наиболее близка к клинической ситуации. Исследование позволило оценить взаимодействие между Эритропоезином и хорошо изученным, обладающим заданной пористостью, биосовместимостью трикальцийфосфатным скаффолдом и доказать, что Эритропоезин в обогащенном трикальцийфосфатном скаффолде способствует регенерации кости. Объем образованной костной ткани для группы со скаффолдом составил  $20,3 \pm 3,2$  %, а для группы со скаффолдом, обогащенный Эритропоезином,  $34,1 \pm 3,6$  %. Рентгенографический анализ, проводимый через три месяца после операции у группы с трикальцийфосфатным скаффолдом, показал увеличение костной ткани без явного заживления перелома кости. В группе, трикальцийфосфатный скаффолд, обогащенный Эритропоезином, наблюдается сохранение импланта, а через 3 месяца виден значительный уровень роста костной ткани. Гистологический анализ исследуемого материала имплантов показал относительно низкую иммуногенность, а также, что он является резорбируемым и не оказывает токсического воздействия. Модификация трехмерной структуры импланта, позволяет значительно ускорить процессы резорбции и обеспечивает направленный рост мозоли в имплант с более быстрой ее оссификацией.

*Доказано*, что имплант, обогащенный Эритропоезином, улучшает остеогенную дифференцировку клеток, также способствует формированию более



зрелой костной мозоли. Результаты продемонстрировали, что комплекс трикальцийфосфатный скаффолд с Эритропозтином является многообещающим фактором роста для стимуляции развития костной ткани, поскольку трикальцийфосфатный скаффолд, обогащенный Эритропозтином, очень легко получить доступными методами. Таким образом, главным результатом исследования явилась доказанная возможность оптимизации регенерации за счет применения скаффолдов на основе трикальцийфосфата, полученных методом трехмерной печати и обогащенных ростовыми факторами, на основе созданной экспериментальной ортотопической модели дефекта костей предплечья. В связи с этим трехмерный скаффолд, обогащенный Эритропозтином, является перспективным для применения в клинике.

*Введена* в исследовательскую практику по регенерации костной ткани при дефектах трубчатых костей ортотопическая модель дефекта лучевой кости нижней трети диафиза, как наиболее близкая к клинической ситуации.

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

*Доказано*, что для проведения исследований по регенерации костной ткани при дефектах трубчатых костей рекомендуется использовать ортотопическую модель дефекта лучевой кости нижней трети диафиза, как наиболее близкую к клинической ситуации. Трехмерная печать скаффолдов для замены протяженных дефектов костной ткани позволяет наиболее точно достигнуть соответствия объему и размеру. При планировании исследования по восстановлению костной ткани рекомендовано добавить фактор роста (Эритропозтин), способствующий направленной регенерации.

*Изложенный материал основывается* на полученных экспериментальных данных. Исследования проведены на 90 крысах. Все крысы были разделены на три группы по 30 животных: контрольная группа с критическим дефектом, не заполненным имплантом; группа животных с трикальцийфосфатным скаффолдом; группа с трикальцийфосфатным скаффолдом, обогащенным Эритропозтином. Каждую из этих групп подразделили на три подгруппы (по 10 крыс каждая) с контролем на сроках 10 дней, 28 дней и 3 месяца после операции.

На каждом этапе выполняли рентгенологические и гистологические исследования с последующим анализом полученных результатов.

*Раскрыты* особенности остеорепарации в условиях реконструкции опорных тканей с использованием скаффолдов и скаффолдов, обогащенных Эритропоэтином.

*Изучена* динамика течения репаративного процесса при устранении критического дефекта трикальцийфосфатным скаффолдом, обогащенным Эритропоэтином.

*Проведена модернизация* в области экспериментальных исследования по формированию критического размера костного дефекта с помощью новой оригинальной модели, которая позволяет повысить информативность и объективность экспериментальной оценки репаративных механизмов кости и их трансформацию при различных способах хирургического лечения без применения остеосинтеза и других способов прикрепления импланта в место дефекта.

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

*Результаты проведенного исследования разработаны и внедрены* в экспериментальные работы по инженерии костной ткани на кафедре онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). По основным результатам диссертационной работы получено 3 патента на изобретение: входящий номер № 002261, регистрационный номер № 2016101645 «Способ устранения костного дефекта костно-замещающим материалом»; входящий номер № 002259, регистрационный номер № 2016101643 «Способ изучения костных заменителей»; входящий номер № 002258, регистрационный номер № 2016101642 – «Способ формирования модели костного дефекта».

*Определены* особенности остеорепарации в условиях реконструкции критического дефекта трубчатой кости с применением скаффолда на основе трикальцийфосфата с использованием мелкодисперсного порошка размером 80-

100 мкм при горизонтальном разрешении 100 мкм и толщине слоя 130 мкм, обогащенного Эритропоэтином.

*Создана модель формирования критического дефекта длинной трубчатой кости и устранения дефекта в условиях проведения экспериментального исследования.*

*Представлены практические рекомендации по дальнейшему применению результатов исследования.*

***Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:***

*Для экспериментальных работ было использовано сертифицированное оборудование, показана воспроизводимость результатов в различных условиях.*

*Теория построена на глубоком анализе литературных данных, представленных на изучаемой проблематике, и согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными данными по теме исследования.*

*Идея базируется на анализе и обобщении теоретико-практических данных зарубежных и отечественных исследований, анализе практического применения используемых в работе методов.*

*Использован метод трехмерной печати скаффолдов для замены протяженных дефектов костной ткани рекомендован для наиболее точного достижения соответствия объему и размеру дефекта кости. На каждом этапе выполняли рентгенологические и гистологические исследования с последующим анализом полученных результатов.*

*Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах проведения научно-практического исследования, включая участие в хирургическом процессе, в сборе, систематизации и статистической обработке полученных результатов, написании диссертации и автореферата. Автору принадлежит определяющая роль в постановке цели и задач исследования, интерпретации результатов, формулировании и обосновании выводов и практических рекомендаций.*

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 от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 24 человека, присутствовавших на заседании, из них 10 докторов наук по специальностям рассматриваемой диссертации (7 докторов наук по специальности 14.01.17 - Хирургия, 3 доктора наук по специальности 14.01.31- Пластическая хирургия), участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: «за» присуждение ученой степени - 24, «против» присуждения ученой степени - нет.

На заседании «07» декабря 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Власовой Наталье Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук.

Председатель Диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН



А.Д. Макацария

Ученый секретарь Диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

В.И. Семиков