

«Утверждаю»

Проректор по научно-исследовательской работе  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
Минздрава России

(Сеченовский Университет)

кандидат медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.

«28» февраля 2020 г.



### Заключение

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)**

Диссертация Власовой Натальи Владимировны на тему «Реконструкция опорных тканей с использованием скаффолдов, произведенных методом трехмерной печати (экспериментальное исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.17 – Хирургия, 14.01.31 – Пластическая хирургия выполнена на кафедре онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В 2011 году закончила ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России по специальности «Лечебное дело».

С 2014 г. в период подготовки диссертации Власова Наталья Владимировна обучалась в очной аспирантуре.

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

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 952/Ао от 14 ноября 2019 г. выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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

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

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

#### **Актуальность темы**

Одной из важнейших проблем хирургии и реконструктивно-пластической хирургии является лечение больных с последствиями и осложнениями заболеваний и травм, связанных с формированием костного дефекта различных областей. Наличие костного дефекта может стать причиной сложных, длительных, высокотехнологичных оперативных вмешательств, иногда требующих этапного лечения с длительной профессиональной и социально-бытовой адаптацией. Устранение костных дефектов имеет давнюю историю в хирургии и реконструктивной хирургии, связана с поиском костно-пластического материала (Kotsougiani D., 2017).

По прогнозам специалистов, эти цифры будут только расти по мере развития технологий в современном обществе. К сожалению, не всегда хирургическое лечение может решить все проблемы, связанные с переломами кости, когда костные дефекты невозможно восстановить без биологических трансплантатов, таких как: аутоотрансплантаты кости, аллотрансплантаты и деминерализованные костные матриксы. При этом каждый из этих трансплантатов обладает своими преимуществами и недостатками (Guoming Sun, 2011, Предеин Ю.А., 2016).

Аваскуляризированные костные губчатые аутоотрансплантаты были признаны "золотым стандартом" в реконструктивной хирургии при устранении дефектов костной ткани небольшого объема. Они характеризуются возможностью достижения успешных результатов их применения (до 80 - 90%) и низкой частотой отторжения имплантов (Gonzálvez-García M, Carlos M., 2018, Анастасиева, Е.А., 2017, Kotsougiani D., 2017). Недостатком аваскуляризированного костного трансплантата считают создание дефекта в донорской области: ограниченный объем забора костной ткани; увеличение времени хирургических операций (Берченко Г.Н., 2012, Бокерия Л.А., Демидова О.А., Аракелян В.С., Еремеева М.В., 2016, Бочков Н.П., Гавриленко А.В. 2012, Валетов В.А., 2015).

Разработка методов формирования микрохирургического аутоотрансплантата в виде комплекса тканей позволило успешно применять васкуляризированные костные аутоотрасплантаты при устранении дефектов значительного объема, протяженных дефектов, в том числе при нарушении остеорепаляции. Особенность применения микрохирургических комплексов тканей заключается в ограничении выбора потенциальных донорских зон, индивидуальных особенностей сосудистой и микрососудистой анатомии, длительности операции, в принципах защиты больного на этапах реконструкции, риски нарушения перфузии комплексов тканей в раннем послеоперационном периоде.

Применение аллотрансплантатов и деминерализованного костного матрикса позволило избежать донорского ущерба. Преимущества аллотрансплантатов и деминерализованного костного матрикса заключаются в том, что они легкодоступны в почти неограниченном количестве (Иванов А.Н., 2014, Гавриленко А.В. и др., 2012). Однако их применение связано с более высоким риском отторжения имплантатов, риск развития иммунной реакции реципиента (Костив Р.Е., Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю., 2017, Jain A.P., Pundir S., Sharma A., 2013).

По статистическим данным, в России ежегодно фиксируется более 11 млн. переломов, полученных при несчастных случаях (Здравоохранение в России, 2017). По прогнозам специалистов, эти цифры будут только расти по мере развития технологий в современном обществе. По статистическим данным в России злокачественные новообразования костной ткани составляет 4,2% от всех онкологических заболеваний (Здравоохранение в России, 2017).

Можно предположить, что несмотря на развитие высокотехнологических методов лечения, число больных, требующих устранения дефицита костных тканей с применением тех или иных костных трансплантатов и костно-замещающих материалов будет оставаться на том же уровне или увеличиваться.

### **Степень разработанности темы исследования**

В последнее время наблюдается значительный интерес к разработке синтетических материалов, которые могут быть использованы для заполнения дефектов тканей и исключают потребность в аутоотрансплантатах и аллотрансплантатах (Анастасиева, Е.А., 2017, Нефедова Н.А., Давыдова С.Ю., 2015). В настоящее время, активно исследуются биоразлагаемые скаффолды (искусственный заменитель кости, синтетический биоматериал в виде сетки или губки, с predetermined структурами и формами, которые используются для увеличения площади прикрепления клеток к импланту, пролиферации и формирования ткани) в сочетании с факторами роста и/или костные предшественники клеток в качестве жизнеспособной альтернативы

традиционным трансплантатам (Семенов М.Г., Степанова Ю.В., Трошиева Д.О., 2016). Тканевая инженерия представляет собой сочетание биологических, химических и технических направлений на возмещение, восстановление и замену тканей с помощью клеток, каркасов и биологических факторов самостоятельно или в комбинации (Andrews S, 2019). Важным элементом в костной инженерии является остеоиндукция или стимуляция клеток - костных предвестников, а также их способность к дифференцировке в остеобласты, при которой часто используются факторы роста (Alfotawei R, 2014, Sean Gao, 2019). К факторам роста костной ткани относятся белки, секретируемые клетками, которые обеспечивают необходимую функцию остеобластов, включая пролиферацию и дифференцировку. Механизмом работы факторов роста костной ткани считают взаимодействие с мембранными рецепторами на клетках-мишенях (Liu F, 2019). Это взаимодействие запускает внутриклеточный сигнальный каскад, который в конечном итоге индуцирует экспрессию ассоциированных костных генов в ядре и синтез белка в цитоплазме (Palombella S et al., 2019). В последние несколько десятилетий активно используют факторы роста в восстановлении и регенерации кости в преклинических исследованиях (Bose S, 2019).

Важным направлением повышения эффективности (TCP) скаффолда, является определенный и рациональный размер пор, что способствует стимулированию васкуляризации и содержанию кислорода для роста клеток ткани, в том числе сосудистой структуры (Berthiaume F, 2011, Castilho M, 2015, Jinkoo Kim, 2012, Wai-Ching Liu, 2014). В Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт проблем лазерных и информационных технологий Российской академии наук разработан биокерамический образец скаффолда на основе трикальцийфосфата (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем лазерных и информационных технологий Российской академии наук, 2016)

Таким образом, перспектива применения биоимплантов для реконструкции костных дефектов в первую очередь зависит от создания новых

высокоэффективных костно-замещающих материалов, обладающих функцией восстановления формы дефекта критического размера.

### **Цель исследования**

Разработка методов хирургической реконструкции опорных тканей скаффолдами, полученных с помощью трехмерной печати.

### **Задачи исследования:**

1. Разработать экспериментальную модель костного дефекта лучевой кости критического размера у крыс без применения остеосинтеза.
2. Разработать технологии прототипирования трикальцийфосфатного (ТСР) скаффолда методом трехмерной печати
3. Проверить биобезопасность применения трикальцийфосфатного (ТСР) скаффолда *in vitro* по оценочной шкале.
4. Изучить регенерацию костной ткани в (ТСР) скаффолдах, обогащенных эритропоэтином *in vivo*.
5. Определить перспективы применения метода направлений регенераций на основе (ТСР) скаффолдов, полученных с помощью метода трехмерной печати в клинике.

### **Научная новизна**

1. В результате проведенных исследований создана новая оригинальная модель формирования костного дефекта критического размера, которая позволяет повысить информативность и объективность экспериментальной оценки репаративных механизмов кости и их трансформацию при различных способах хирургического лечения.
2. Разработана новая технология создания ТСР скаффолдов методом трехмерной печати.

3. По новом показана возможность восстановления костных структур критического размера в эксперименте.

**Научно-практическая значимость** работы определяется проведением исследований по регенерации костной ткани при дефектах трубчатых костей, рекомендуется использовать ортотопическая модель дефекта лучевой кости нижней трети диафиза как наиболее близкая клинической ситуации. Трехмерная печать скаффолдов для замены протяженных дефектов костной ткани наиболее точно достигнуты и соответствуют объему и размеру дефекта. При планировании исследования по восстановлению костной ткани рекомендовано добавить факторы роста, способствующие направлению регенерации, увеличению сосудистой сети, невротизации.

**Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации.** Автор лично подготовил подробный обзор данных отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования, сформулировал цель и задачи. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. Автором лично проведено исследование на 90 экспериментальных животных, выполнен ретроспективный анализ 150 рентгенограмм. Автором лично составлена компьютерная база данных, проведена аналитическая и статистическая обработка полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от постановки задач до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах, сформулированы выводы.

**Степень обоснования научных положений, выводов, рекомендаций.** Достоверность результатов обусловлена достаточным количеством контрольных групп в эксперименте и сравнением результатов, полученных



различными методами морфометрии с помощью адекватно примененных статистических тестов. Выводы, полученные в ходе проведения исследования, логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

### **Внедрение результатов диссертации в практику**

Полученные результаты исследований используются в экспериментальных работах по инженерии костной ткани на кафедре онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова. 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».

### **Полнота опубликования в печати**

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 10 научных работах, в том числе в 4 публикациях в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 3 патента и 2 публикации в журнале, включенному в базу Web of Science.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

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



3. Решетов И.В., Зелянин А.С., Филиппов В.В., Харькова Н.В. Опыт реконструкции опорных тканей кисти с использованием аддитивных технологий. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*, 2017, №1, с. 37-41. ВАК
4. Бацаленко Н.П., Решетов И.В., Харькова Н.В. Прямая невротизация мышц: механизм, способы стимуляции аксонального роста. Методы оценки результатов. *Head and Neck. Голова и шея*, 2017, №4, с. 53-56 ВАК
5. Зелянин А.С., Филиппов В.В., Харькова Н.В., Жидков И.Л., Красковский Ф.Я. Способ изучения костных заменителей. Пат. 2633084 Российской Федерации, G09B 23/28, G09B 23/36, G09B 37/00; заявитель и патентообладатель ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (RU). - № 2016101643; заявл. 20.01.2016; опубл. 11.10.2017 Бюл.№29
6. Зелянин А.С., Филиппов В.В., Харькова Н.В. Пат. 2621947 Российской Федерации, G09B 23/28, A61B 17/56, Способ формирования модели костного дефекта. Заявитель и патентообладатель ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (RU). - № 2016101642; заявл. 20.01.2016; опубл. 08.06.2017 Бюл.№16
7. Зелянин А.С., Филиппов В.В., Харькова Н.В., Решетов И.В. Пат.2620018 Способ устранения костного дефекта костно-замещающим материалом. Заявитель и патентообладатель ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (RU). 2620018 Российской Федерации, G09B 23/28, A61B 17/56, - № 2016101645; заявл. 20.01.2016; опубл. 22.05.2017 Бюл. №15
8. 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), pp..218-223
9. Kharkova NV, Reshetov IV, Zelianin AS, Philippov VV, Sergeeva NS, Sviridova IK, Komlev VS, Andreeva U.U. and Kuznecova O.A. Three-

dimensional TCP scaffolds enriched with Erythropoietin for stimulation of vascularization and bone formation. Electronic Journal of General Medicine, 2019, Vol. 16, Issue 2, Art. No: em115. Scopus

10. Решетов И.В., Зелянин А.С., Филиппов В.В., Харькова Н.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, 27-29 июня 2016г.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на:**

- V Национальном конгрессе «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология», Москва, 1-3 декабря 2016 года;
- VII Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи, Москва, 30 мая - 01 июня 2019 года;
- Евразийском ортопедическом форуме, Москва, 28-29 июня 2019 года.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

### **Заключение**

Диссертационная работа Власовой Натальи Владимировны на тему: «Реконструкция опорных тканей с использованием скаффолдов, произведенных методом трехмерной печати (экспериментальное исследование)» по специальностям 14.01.17 – Хирургия и 14.01.31 – Пластическая хирургия является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация соответствует требованиям п.14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Власовой Натальи Владимировны на тему «Реконструкция опорных тканей с использованием скаффолдов, произведенных методом трехмерной печати (экспериментальная работа)» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете по специальностям 14.01.17 – Хирургия, 14.01.31 – Пластическая хирургия.

Заключение принято на научном межкафедральном заседании: кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии, кафедра травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 25 человек

Результаты голосования: «за» - 25 человек; «против»- нет; «воздержалось» - нет

Протокол № 2 от 28 февраля 2020 года

**Председатель заседания:**

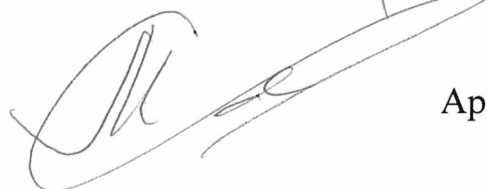
доктор медицинских наук,  
профессор кафедры онкологии, радиотерапии  
и пластической хирургии Института клинической  
медицины им. Н.В. Склифосовского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)



Истранов А.Л.

**Согласовано:**

Директор Центра аттестации научно-педагогических работников



Аристер Н.И.