

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры челюстно-лицевой хирургии имени академика Н.Н.Бажанова, Института стоматологии имени Е.В.Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Шайхалиева Астемира Икрамовича на диссертационную работу Асфарова Теймур Фаик оглы на тему:

«Разработка пластического биоматериала с остеоиндуктивными свойствами для замещения костных дефектов челюстей (Экспериментальное исследование) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.7.

Стоматология

Актуальность темы

Несмотря на достижения последних лет, проблема замещения дефектов костной ткани продолжает оставаться одной из важнейших для хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов и ещё далека от окончательного решения

Известно, что костные полости, возникшие в результате лечения некоторых патологических процессов в области челюстей, снижают прочность последних. В случае заполнения костной полости кровью с последующей фибринизацией сгустка и образованием костеподобной, а затем и костной ткани на его основе, процесс восстановления кости весьма длителен и составляет от 1,5-2 лет

Современный ассортимент остеопластических материалов для проведения операции по замещению костных дефектов подразделяется на несколько обширных групп, среди которых выделяют аутогенные, аллогенные, ксеногенные и синтетические материалы.

В настоящее время накоплен большой опыт костнопластических операций, разработаны десятки путей и способов подготовки и консервации костного материала. Для замещения костных дефектов в последние десятилетия предложены различные небиологические материалы (металлы, керамика,

полимеры).

После пересадки имплантаты остаются чужеродными элементами и, в лучшем случае, не участвуют в метаболизме организма. В других случаях, особенно при применении полимерных соединений, они обладают токсичным действием за счет примесей или не вступившего в реакцию мономера

Таким образом, задача создания биокomпозиционных материалов, применение которых может обеспечить формирование и восстановление кости в местах ее повреждения с одновременным снижением трудовых и финансовых затрат процесса устранения костных повреждений у больных с костной патологией во многом остается открытой.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Асфарова Т. Ф. выполнено на высоком научно-методическом уровне.

Все научные положения представленной диссертационной работы и сделанные соискателем выводы имеют тщательное обоснование. В диссертации представлен анализ результатов современных клинических, лучевых и гистологических исследований. Полученные результаты подвергнуты адекватной статистической обработке, достоверны, обоснованы, свидетельствуют о решении поставленных задач.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, сформулированных в диссертации.

Результаты, полученные в диссертационной работе Асфарова Т. Ф., а также выводы и рекомендации, сформулированные автором, обладают необходимой степенью достоверности и научной новизны.

В ходе проведенного исследования впервые получены данные сравнительного анализа эффективности использования композиции. Новые

синтетические биокomпозиционные материалы на основе поли-3-оксибутирата и его композитов с аморфным гидроксиапатитом и/или альгинатом натрия, в том числе загруженных симвастатином, обладают высокой биосовместимостью *in vitro*. Высвобождающийся из остеопластических материалов симвастин вызывает дифференцировку мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток в остеогенном направлении.

В диссертационной работе разработана методика насыщения нового биокomпозиционного материала на основе поли-3-оксибутирата симвастатином для придания ему остеоиндуктивных свойств.

Проведены инновационные экспериментальные *in vitro* исследования влияния физико-химических и биологических свойств разработанного комбинированного матрикса на основе ПОБ, загруженного симвастатином, на процессы роста и дифференцировки мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК). На основании данных экспериментального исследования разработана методика использования остеопластического материала на основе ПОБ, получаемого биотехнологическим путем, с различными наполнителями: аморфным гидроксиапатитом и/или альгинатом натрия, и симвастатином для оптимизации регенерации костных дефектов.

Структура диссертации, оценка ее содержания и завершенности в целом

Диссертационная работа Асфарова Т. Ф. построена по классическому принципу, изложена на 90 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, а также списка литературы. Диссертация иллюстрирована 25 рисунками, включает в себя 4 таблиц. Список литературы включает 189 источника, из них 36 отечественных и 163 иностранных авторов. Структура диссертационной работы логична, данные приводятся последовательно.

Во введении автор хорошим литературным языком показывает актуальность темы, чётко и конкретно определяет цель и задачи исследования, отражает научную новизну и практическую значимость работы.

В первой главе диссертации приведен аналитический обзор литературы, который имеет единую концепцию и план написания, с вынесением нерешенных вопросов и обоснованием актуальности проводимого исследования.

Вторая глава посвящена описанию лабораторных методов исследования и оборудования. Для получения матриц использовали поли-3-оксибутират (ПОБ), полученный микробиологическим путем, альгинат натрия (АГ), симвастатин, аморфный гидроксиапатит (ГА), карбонат аммония, PBS (Merck, Германия). С целью оценки динамики образования костной ткани при стимуляции репаративного остеогенеза проводили прижизненное мечение флуоресцентными метками костной ткани.

Третья глава посвящена описанию результатов лабораторных исследований. По результатам лучевых и гистологических методов исследования, автором доказано, что оптимальный рост клеток (максимальная оптическая плотность клеток) происходил на плёнках с концентрацией СИМ 5%, ввиду чего данную концентрацию СИМ использовали для дальнейших экспериментов. Исследовали рост ММСК на плёнках с включением симвастатина (1% и 5%). Несмотря на то, что увеличение содержания симвастатина в составе полимера приводило к уменьшению роста клеток, разница в количестве клеток не была значимой. В результате проведённых исследований для дальнейшей работы была выбрана концентрация симвастатина 5% по массе от количества полимера в изделии. Вместе с симвастатином, который поддерживает дифференцировку ММСК, в состав матрикса также был добавлен аморфный гидроксиапатит, который является неотъемлемым компонентом костной ткани и, как правило, используется для изготовления матриц, предназначенных для инженерии этой ткани

Четвертая глава содержит обсуждение результатов исследования, обоснование цели и задач, подробный анализ полученных результатов на основе

доказательной медицины, сопоставление их с ранее полученными данными другими авторами и включает в себя элементы дискуссии.

Выводы вытекают из собственных исследований автора, отражают суть поставленных задач. Разработанная технология, позволяющая загрузить симвастатин в полимерный матрикс на основе поли-3-оксибутирата, альгината натрия и аморфного гидроксиапатита для придания ему остеоиндуктивных свойств.

Добавление симвастатина в состав композита приводит к увеличению относительного объема костной ткани в костном регенерате критического дефекта теменных костей крыс. Наибольшую остеогенную активность *in vivo* продемонстрировала комбинация поли-3-оксибутирата, синтетического аморфного гидроксиапатита, альгинатного геля и симвастатина, что выразилось в образовании 75,2% относительного объема костной ткани в регенерате.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации. Результаты работы прошли широкое научное обсуждение, доложены на международных конференциях и опубликованы по теме диссертации опубликованы 7 научных работ, в том числе 3 - в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки Российской Федерации, 4 - индексируемые в международной базе данных SCOPUS.

Рекомендации для практического использования результатов и выводов работы

Результаты диссертационного исследования рекомендуется использовать в предклинических и клинических исследованиях. Несмотря на то, что увеличение содержания симвастатина в составе полимера приводило к уменьшению роста клеток, разница в количестве клеток не была значимой. В результате проведенных исследований для дальнейшей работы была выбрана концентрация симвастатина 5% по массе от количества полимера в изделии. Вместе с симвастатином, который поддерживает дифференцировку ММСК, в состав матрикса также был добавлен аморфный гидроксиапатит, который является неотъемлемым компонентом

костной ткани и, как правило, используется для изготовления матриц, предназначенных для инженерии костной ткани.

Результаты исследований будут полезны как для разработчиков остеопластических материалов, так и для практикующих врачей при выборе того или иного метода увеличения объема костной ткани с целью создания наилучших условий для дальнейшей имплантации в различных клинических ситуациях.

В качестве дискуссии прошу ответить диссертанта на следующие вопросы:

1) Существуют ли аналогичные или похожие синтетические материалы с факторами роста или с симбастатином, разрешённые для клинического применения?

2) Как Вы можете объяснить схожесть действия на остеорегенеративный процесс BMP и симбастатина?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Асфарова Теймура Фаик оглы на тему: «Разработка пластического биоматериала с остеоиндуктивными свойствами для замещения костных дефектов челюстей (Экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.7. Стоматология, выполненная под руководством д.м.н., профессор, член корреспондент РАН Иванова Сергея Юрьевича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – обоснование возможности применения нового биоконпозиционного материала, содержащего симвастатин, на основе синтетического матрикса из поли-3-оксибутирата для повышения восстановления костных дефектов, имеющей существенное значение для повышения качества оказания стоматологической помощи населению.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов представленная диссертация полностью соответствует

