

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Стамболиева Ивана Атанасова «*Экспериментальное обоснование применения сложного биокомпозиционного материала с мезенхимальными стволовыми клетками для восстановления костных дефектов*», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 «Стоматология»

### **Актуальность темы выполненной работы**

Дефицит костной ткани в стоматологии – серьезный ограничивающий фактор в лечении пациентов с применением дентальных имплантатов. Восстановление необходимого объема костной ткани для установки дентальных имплантатов необходимой длины и диаметра является одной из актуальнейших задач практикующих стоматологов-хирургов.

Исследования в этой области идут в разных направлениях, но конечной целью во всех случаях является образование кости заданной формы и объема.

Применение мезенхимальных стволовых клеток для восстановления дефектов челюстей – перспективная отрасль. Однако до сих пор нет единого понимания и универсальной технологии применения МСК при костнопластических операциях на челюстях.

Диссертация Стамболиева И.А. состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 188 источников (44 отечественных и 144 зарубежных). Работа изложена на 127 страницах машинописного текста, содержит 5 таблиц, 61 рисунок (из них 3 микрофотографии, 28 фотографий, 30 гистограмм).

Во введении автор хорошо обосновывает цель и задачи исследования, научную новизну и практическую значимость данной работы.

### **Обзор литературы**

В данной главе рассматривается проблематика регенерации костной ткани в челюстно-лицевой области, современные методы восстановления

костного объема с применением мезенхимальных стволовых клеток (МСК). В обзоре достаточно полно отражено современное состояние вопроса применения различных материалов для изготовления носителей МСК, применение морфогенетических белков для стимуляции дифференцировки МСК и остеогенеза, а также имеющихся на данный момент исследований *in vivo* по созданию костно-инженерных конструкций в челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии.

### **Материалы и методы исследования**

Глава состоит из семи подглав и описывает методики приготовления различных скэффолдов на основе поли-3-оксибутирата (ПОБ), методы изучения их свойств и совместимость их с МСК *in vitro* и *in vivo*. В главе описаны и хорошо иллюстрированы методики операций проводимых на лабораторных животных. Подробно описаны методы гистологического исследования.

### **Результаты исследования**

В данной главе автор подробно анализирует полученные результаты. Глава содержит в достаточном количестве рисунки и графики. Объективно исследованы свойства скэффолдов. Также следует отметить большое количество иллюстрированного материала, который отображает результаты проведенных исследований. Глава полно отражает суть эксперимента, его результаты, на основе которых сделаны конкретные выводы.

### **Обсуждение результатов и заключение**

В заключение проводится анализ всей работы. В главе расставлены правильные акценты дающие краткое представление о важности данного исследования.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Научные положения, выводы и рекомендации опираются на достоверные результаты экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* и подтверждаются достаточным количеством гистологических исследований.



### **Достоверность и новизну исследования, полученных результатов.**

Объективность и достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом научного исследования (92 крысы) и проанализированного материала; положительными исходами оперативных вмешательств, подтвержденными рентгенологическими (компьютерная томография черепа крыс) и гистологическими методами (специфические методы окраски костной ткани, специальные методы подготовки костных шлифов и приготовление гистологических препаратов); методы флуоресцентной микроскопии, в том числе конфокальная микроскопия. Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, продемонстрировала статистически значимую достоверность.

Исследовано влияния физико-химических и биологических свойств биоматериала скэффолда, изготовленного на основе композита альгинатов и поли-3-оксиалканоатов, на процессы роста и дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток *in vitro* и *in vivo*.

Впервые для экспериментальных исследований дифференцировки МСК, культивируемых на композитных скэффолдах, использована оригинальная технология контролируемого биосинтеза полиоксиалканоатов и альгинатов как инструмента для получения полимеров с заданными физико-химическими и биологическими свойствами.

Впервые исследовано влияние физико-химических и биологических свойств скаффолдов из ПОА и/или альгинатов на привлечение, рост и дифференцировку эндогенных МСК.

Впервые изучено изменение биомеханических свойств МСК в процессе их дифференцировки при росте на композитных скаффолдах.

Отработаны новые методики операции и проведено экспериментальное исследование критических дефектов на черепах крыс с применением полимерного каркаса из ПОБ.

Разработана композитная полимерная конструкция для тканевой инженерии в виде трехмерного матрикса на основе поли-3-оксибутирата,

заполненного альгинатным гидрогелем, которая биосовместима с органами и тканями, обладает преимущественно остеокондуктивными, а при добавлении в конструкцию гидроксиапатита и мезенхимальных стволовых клеток, остеоиндуктивными и остегенными свойствами.

Разработана терапевтическая система для инженерии костной ткани на основе трехмерного матрикса из композита ПОБ/ГА, заполненного альгинатным гидрогелем, способная поддерживать рост МСК и позволяющая восстанавливать костные дефекты сложной формы.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Результаты работы автора имеют безусловную перспективу широкого применения в практической деятельности врача стоматолога хирурга, и челюстно-лицевых хирургов. Полученные данные характеризуются научным и практическим значением и будут способствовать повышению эффективности хирургического лечения пациентов с дефектами челюстей с применением различных форм нового костезамещающего материала, содержащего МСК.

На большом количестве экспериментальных исследований автор доказывает эффективность предложенной инженерной конструкции на основе ПОБ/ГА заполненной альгинатным гидрогелем насыщенным МСК.

### **Заключение**

Диссертация Стамболиева Ивана Атанасова *«Экспериментальное обоснование применения сложного биокomпозиционного материала с мезенхимальными стволовыми клетками для восстановления костных дефектов»* на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи, повышение эффективности хирургического лечения пациентов с дефектами челюстей с применением различных форм нового костнозамещающего материала, содержащего МСК,

