ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника, заведующего биотехнологического отдела Института экспериментальной медицины и биотехнологий, директора Самарского банка тканей федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Воловой Ларисы Теодоровны на диссертацию Сучкова Дмитрия Игоревича «Морфологические особенности остеогенеза при использовании гранул скелета натурального коралла в эксперименте», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология

Актуальность темы

Диссертационная работа Сучкова Дмитрия Игоревича представляет собой комплексное морфологическое исследование в области регенеративной, экспериментальной медицины, биотехнологий и инноваций.

Актуальность проведенного исследования прежде всего обусловлена тем, что при разрушении, повреждениях и атрофических процессах в костной ткани, вызванных травмами и особенно часто заболеваниями, в современной травматологии, ортопедии, стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, общепринятой тактикой стало применение костнозамещающих материалов для анатомической реконструкции и восстановления первоначальной гистологической структуры и функции костей.

В последнее время на медицинском рынке наблюдается неуклонный рост новых костнопластических материалов, имеющих как биологическое происхождение, так и синтезированных искусственных медицинских изделий. Среди них в мировом сообществе предпочтение отдается биодеградируемым

материалам биогенной природы.

К XXI веку интенсивное развитие фундаментальной науки и техники создало базу для получения нового поколения медицинских изделий – клеточных и бесклеточных тканеинженерных конструкций с формированием новых подходов для их применения в клинической практике.

Использование биологического материала самого реципиента: PRP, клеток крови, ММСК, фибробластов и др. в комбинации с биоматрицей, показало их высокую эффективность у ряда пациентов при лечении тяжелых социально значимых заболеваний, в том числе при замедленной консолидации и критических дефектах длинных трубчатых костей.

Как свидетельствуют работы последних лет, в качестве матрицы могут применяться различные природные биогенные материалы, среди которых большой интерес у исследователей вызвал скелет натурального коралла, так как его физические свойства – пористость структуры и химический состав положительно влияют на репаративный остеогенез.

Известно, что одним из фундаментальных подходов в изучении регенерации тканей является трансплантация, поэтому использование в качестве имплантационного материала гранул коралла для изучения неоостеогенеза как при ортотопической их пересадке непосредственно в костный дефект, так и гетеротопической - в мягкие ткани, представляет большой интерес для понимания закономерностей гистогенеза, клеточных и межтканевых взаимодействий. Важным звеном в проведении адекватной и эффективной доклинической апробации инновационных костнозамещающих продуктов является разработка новых экспериментальных моделей для исследований в остеологии.

Все вышеизложенное определяет высокую степень актуальности выполненного диссертационного исследования.

Научная новизна диссертационной работы

Диссертация Сучкова Д.И. является оригинальной научно-исследовательской работой, содержащей новые данные о морфологических особенностях репаративного остеогенеза при применении натурального коралла на различных экспериментальных моделях. Автор впервые провел комплексное морфологическое исследование эктопической имплантации гранул коралла и установил условия, положительно влияющие на образование костной ткани вне костного ложа. В ходе исследования было показано, что обработка венозной аутокровью гранул скелета натурального коралла с предварительным помещением их в желатиновую капсулу обеспечивают оптимальные условия для феномена гетеротопического остеогенеза на модели подкожного введения имплантационной смеси (патент № 2676478 РФ от 29.12.2018 г.). Важным для современной гистологии являются сведения о тканевых и клеточных реакциях организма млекопитающего на подкожную имплантацию гранул коралла, на примере крысы как экспериментального объекта.

Важным и новым научным результатом диссертационного исследования являются данные об эффективности использования мелких гранул натурального коралла Acropora размером от 50 до 150 мкм для восстановления критического дефекта компактной костной ткани диафиза бедра крысы органотипичной костной тканью.

Новым для экспериментальной медицины является разработка накостного устройства для удержания пластического материала и предотвращения перелома оперированной кости (патент 2638442 РФ от 13.12.2017 г.) на оригинальной модели формирования протяженного глубокого краевого кортикального дефекта, дном которого является костно-мозговой канал.

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

Достоверность результатов исследования Сучкова Дмитрия Игоревича, а

также положений, выносимых на защиту, выводов подтверждается достаточным объемом выборки (160 лабораторных крыс Wistar), грамотным планированием исследовательской работы, четко и наглядно представленным дизайном исследования, использованием адекватных современных морфологических методов исследования для достижения цели и решения четырех задач. Результаты исследования иллюстрированы достаточным количеством цветных рисунков хорошего качества (62) и таблиц (27).

Научная обоснованность положений и выводов, сформулированных в диссертации, также подтверждается проведением корректной и грамотной статистической обработки морфометрических показателей фактического материала.

Работа написана профессиональным научным языком и оформлена по традиционной схеме: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и сокращения, список литературы.

Материалы диссертации отражены автором в 18 научных работах, из них 3 опубликованы в журналах перечня ВАК. Сучков Д.И. имеет два патента на изобретения. Результаты исследований многократно обсуждались и доложены на международных и всероссийских конференциях и конгрессах.

Результаты исследований внедрены в преподавательский процесс на двух морфологических кафедрах Рязанского медицинского университета.

Значимость для науки и практики

Кандидатская диссертация Сучкова Д.И. безусловно значима для медицинской науки и практического здравоохранения, так как является фундаментальным исследованием в области морфологии кости и имеет перспективу использования полученных результатов в клинической практике.

Научная ценность данного исследования заключается в накоплении новых

данных и расширении уже имеющихся знаний о феномене гетеротопического остеогенеза и может служить мостиком для объяснения оссификации как исхода хронического воспаления.

Предложенная и разработанная автором технология создания регенератов аутологичной костной ткани в условиях подкожного размещения имплантационной смеси на основе гранул коралла Acropora может в последующем использоваться у пациентов в трудно поддающихся лечению осложненных ситуациях в условиях травматологических и ортопедических клиник и отделений. При этом возможно создание персонифицированного аутопродукта по предварительно разработанной форме и структуре.

Материалы работы также могут быть использованы в учебном процессе высших медицинских заведений на соответствующих кафедрах.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Сучкова Д.И. объемом 144 машинописные страницы выполнена на высоком методологическом уровне и построена по традиционному плану.

В главе «Введение» автором раскрыта и показана актуальность темы диссертации, степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования. Название работы полностью отражает цель исследования. Данный раздел содержит сведения о научной новизне, теоретической и практической значимости работы. Здесь же сформулированы четыре положения, выносимые на защиту, которые обоснованы грамотным методологическим подходом к исследованию. Представлена информация об апробации работы.

В главе «Обзор литературы» рассмотрены литературные данные, включающие 169 источников, практически пополам состоящие из отечественных и зарубежных публикаций, о механизмах и способах замещения костной ткани, существующих костнопластических материалах биогенной и небиогенной природы, способах стимуляции остеогенеза. Целый раздел посвящен информации о различных видах кораллов и представлен рядом научных статей об изучении

гранул натурального коралла в качестве остеопластического материала.

Глава «Материал и методы исследования». Описаны объекты исследования in vivo и in vitro, способы создания экспериментальных моделей, морфологические и культуральные методы исследования. Изложение в главе очень подробное, в ней даны ссылки на современную нормативную базу и соответствие работы требованиям биоэтики экспериментальных исследований на животных. Подробно рассматривается методология работы, распределение животных по группам. Тщательно описано проведение операции на животных, весь комплекс морфологических методов исследования, использованных в работе с описанием возможностей каждого из них. Комплексный подход и современные методы исследования позволяют получить достоверные результаты в работе.

Глава «Результаты собственного исследования» составляет значительную часть диссертации. Представленные в главе результаты исследований in vitro на двух видах клеточных культур: ММСК костного мозга свиньи и дермальных фибробластов человека и in vivo на лабораторных крысах на двух экспериментальных моделях позволили автору установить особенности морфогенеза, определить морфометрические критерии, которые позволяют оценивать скорость формирования молодой костной ткани и факторы, влияющие на остеогенез.

Глава «Обсуждение полученных результатов» посвящена обоснованию обнаруженных автором морфологических особенностей постимплантационного неоостеогенеза. Диссертант проводит параллели между своими данными и результатами из литературных источников.

Основываясь на полученных результатах, автор сформулировал 4 вывода.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Сучкова Д.И. нет, но есть пожелания и вопросы, на которые хотелось бы услышать мнение соискателя.

Замечания и пожелания:

1. Верной формулировкой является «проведение исследований на культурах клеток на цитотоксичность гранул коралла», а не «изучение

цитотоксичности» материала, как пишет автор.

2. Для уточнения роли желатиновой капсулы (денатурированного коллагена), в которую помещались гранулы коралла, в формировании соединительнотканной капсулы вокруг биоматериала и влияния на ангиогенез, целесообразно было провести еще одну серию экспериментов с имплантацией под кожу только желатиновой капсулы.

Вопросы:

1. Из какого питомника Вы получали животных? По-видимому, Вы использовали не линейных крыс Wistar, а сток. Уточните.
2. Где в России можно приобрести натуральный скелет коралла Acropora и какова его стоимость? Как Вы получали большие и мелкие гранулы фракции данного биоматериала?
3. Какие еще минеральные элементы, наряду с кальцием и кремнием, входят в состав скелета натурального коралла Acropora? Есть ли в его составе органические компоненты? И чем представлена его органическая составляющая?

Вопросы и замечания не носят принципиального характера, не отражаются на достоверности и значимости результатов диссертационного исследования Д.И. Сучкова.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает основные результаты и соответствует содержанию диссертации. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Заключение

Диссертационная работа Сучкова Д.И. «Морфологические особенности остеогенеза при использовании гранул скелета натурального коралла в эксперименте», выполненная под руководством д.м.н. доцента А.В. Павлова, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, представляет собой законченный научно-квалификационный труд, в котором

содержится решение научной задачи изучения морфологических особенностей репаративного остеогенеза при применении натурального коралла на экспериментальных моделях, имеющей существенное значение для специальности 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018г. № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Сучков Дмитрий Игоревич, заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 - Клеточная биология, цитология, гистология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор

14.03.02 патологическая анатомия Волова Лариса Теодоровна

22 ноября 2019

Волова Лариса Теодоровна - главный научный сотрудник, заведующий биотехнологическим отделом Института экспериментальной медицины и биотехнологий и директор Самарского банка тканей федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

443099, Приволжский федеральный округ, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, (846) 332-16-34, info@samsmu.ru

Подпись профессора Л.Т. Воловой заверяю.

Верно: Ученый секретарь федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

Доктор медицинских наук, доцент О.В. Борисова