

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Атрушкевич Виктории Геннадьевны, заведующей кафедрой терапевтической стоматологии и пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Гостева Михаила Сергеевича на тему: «Экспериментальное обоснование применения биорезорбируемых персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.7. Стоматология, 1.5.22. Клеточная биология.

Актуальность исследования

В настоящее время проблема дефицита мягких тканей не теряет своей актуальности в эстетической стоматологии. Для аугментации мягких тканей десны применяют материалы различного происхождения, в том числе различные мембраны, которые первоначально были предложены в качестве барьерных. Распространённость заболеваний, сопряженных с этой проблемой достаточно высока, поскольку включает такие факторы как мелкое преддверие полости рта, рецессия десны, недостаточная ширина кератинизированной прикрепленной десны, и по некоторым данным достигает 60%. Следует отметить, что на успех хирургических вмешательств в полости рта влияют факторы, которые можно разделить на связанные с пациентом и непосредственно с операцией. Причем риск развития послеоперационных осложнений варьирует от 20 до 80 %. Связанные с пациентом факторы включают условия, которые будут влиять на заживление ран как первичным, так и вторичным натяжением.

В связи с этим для ведения послеоперационных ран широко используют материалы биологического происхождения: аутогенного, аллогенного, ксеногенного, в расчёте на их биоинтеграцию. Преимущества аутогенных материалов во всех областях медицины убедительно доказаны многими клиническими и лабораторными исследованиями. Однако использование аутогенных трансплантатов требует проведения дополнительной операции в донорской области. После забора аутогенного трансплантата на нёбе остается открытая раневая поверхность, которая заживает вторичным натяжением в условиях полости рта, необходимости приема пищи. Послеоперационное течение сопровождается значительным дискомфортом для пациентов, поэтому постоянно ведется поиск различных методов и материалов, позволяющих быстро и качественно способствовать эпителизации раневой поверхности.

Одним из методов закрытия послеоперационных дефектов слизистой оболочки рта является применение материалов на основе коллагена. В настоящее время разрабатывается большое количество коллагенсодержащих мембран. Повышенный интерес к мембранам из коллагена обусловлен их свойствами: биосовместимостью, прочностью, эластичностью, способностью формировать различные структуры.

Социальная значимость разработок биосовместимых материалов отечественного производства в рамках программы Президента РФ по импортозамещению обусловлена потребностями медицины в материалах, обладающих регулируемой биологической активностью и обеспечивающих активацию репаративных процессов. В связи с этим работа Гостева Михаила Сергеевича представляет научно-практический интерес, поскольку посвящена изучению в эксперименте свойств и эффективности применения разработанной в Институте регенеративной медицины Сеченовского Университета новой коллагеновой мембраны, полученной из бычьего ахиллова сухожилия. Это делает работу

актуальной, а результаты работы – теоретически и практически значимыми.

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

Диссертация построена в соответствии с принципами доказательной медицины, что обеспечено необходимым объемом экспериментального материала, а также адекватным современным дизайном исследования. Все данные, использованные для формирования основных научных положений работы, получены с использованием сертифицированного оборудования и материалов, включающих в себя комплекс физических, микроскопических, ультрамикроскопических исследований. В работе применены современные методики математической обработки количественных результатов, статистические критерии использованы после предварительной проверки на нормальность распределения, для попарного и множественного сравнения использованы соответствующие статистические критерии.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Впервые проведено изучение физических характеристик новой персонализированной коллагеновой мембраны, позволившие описать ее механические параметры, а также изучены биологические свойства, которые позволят внедрить эту мембрану в клиническую практику.

Впервые проведена сравнительная оценка эффективности персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки полости рта в эксперименте на кроликах. Анализ течения послеоперационного периода и регенерации в области раневых дефектов слизистой оболочки полости рта лабораторных животных при заживлении вторичным натяжением продемонстрировал близкие

результаты как по выраженности отека и гиперемии, так и по срокам эпителизации дефектов у предложенной мембраны с ранее известными аналогами.

Для характеристики разрешения раневого процесса с использованием различных мембран в эксперименте проведен сравнительный морфологический и иммуногистохимический анализ регенератов слизистой оболочки полости рта кроликов. Было отмечено значительное различие в количестве и качестве вновь образовавшихся мягких тканей в области применения коллагеновых матриц по сравнению с заживлением вторичным натяжением. С помощью современных способов оценки морфологических параметров доказана высокая степень регенерации ткани в месте повреждения при использовании персонифицированных коллагеновых мембран.

Впервые в эксперименте провели сравнительный микробиологический анализ адгезии микроорганизмов полости рта к коллагеновым мембранам с лактоферрином в сравнении с существующими аналогами. В результате исследования ростовых свойств использованных в исследовании штаммов микроорганизмов выявили незначительные отличия в продолжительности основных фаз роста и способности накопления биомассы для всех трех коллагеновых матриц, при этом лучшие результаты в отношении снижения микробной обсемененности, в том числе и динамику этого процесса, продемонстрировали мембраны с лактоферрином.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Проведенное экспериментальное исследование показало, что разработанные коллагеновые мембраны на основе ахиллова сухожилия не уступают по эффективности применения для закрытия раневых дефектов слизистой оболочки существующим аналогичным коллагеновым

матрицам, в частности мембране Mucograft. Клинически не было получено статистически значимых различий между показателями разработанных мембран, контрольной матрицей и заживлением вторичным заживлением, однако по данным гистологического исследования лучшие результаты в отношении полноты и зрелости вновь образованных мягких тканей были получены при использовании мембран с лактоферрином.

Проведенная сравнительная оценка репаративных процессов показала особенности формирования соединительной ткани и неоангиогенеза для исследуемых материалов, на основании которой автор сделал правомерные выводы о том, что мембраны из персонализированного коллагена с добавлением лактоферрина отмечали уменьшение выраженности некротических процессов и иммунных реакций, а также более интенсивное формирование и созревание коллагеновых волокон в месте имплантации и образование сосудов.

В результате исследования ростовых свойств использованных в исследовании штаммов микроорганизмов также отмечены незначительные преимущества в продолжительности основных фаз роста и способности накопления биомассы у мембраны с лактоферрином.

Таким образом, по результатам комплексного изучения физических и биологических свойств новых разработанных коллагеновых матриц из ахиллова сухожилия можно констатировать их высокое качество, не уступающее аналогичным материалам, применяемым в хирургической стоматологии и пародонтологии при значительном превалировании антибактериальной устойчивости, что особенно важно при проведении операций в полости рта.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Все диссертационные исследования, полученные результаты, область применения соответствуют паспортам научных специальностей 3.1.7.

Стоматология, области науки: медицинские науки, пунктам 2 и 8 направлений исследования, и 1.5.22 Клеточная биология, пунктам 10 и 14 направлений исследования.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Результаты выполняемого исследования полностью отражены в 8 работах, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференций).

Характеристика структуры и оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 25 рисунками и содержит 16 таблиц. Список литературы включает 194 литературных источника, из них 41 российский и 153 зарубежных.

Диссертация состоит из введения, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Во введении автор обосновал актуальность проблемы, изложил цели и задачи исследования. Автор корректно определил научную новизну, теоретическую и практическую ценность результатов работы.

В первой главе автор представил обзор научной литературы по современному состоянию вопроса применения мембран для устранения дефектов мягких тканей полости рта, описал дефекты слизистой полости рта, причины возникновения, методы лечения. Подробно описал методы получения коллагеновых мембран, преимущества и недостатки выбранных методов.

Во второй главе описываются методы исследования, использованные в диссертационной работе. Лабораторные исследования механических свойств новых «персонализированных коллагеновых мембран»: прочность, растяжимость, абсорбция, исследования на цитотоксичность. Подробно описана экспериментальная часть работы на лабораторных животных с применением современных методов оценки состояния эпителизации и течения послеоперационного заживления. Морфологический, иммуногистохимический и микробиологический метод исследования хорошо описан и проиллюстрирован достаточным количеством фотографий.

Весь материал расположен логично и четко, также приведено изложение статистических методов.

Третья глава посвящена описанию и оценке результатов исследования. Представлены результаты изучения биологических свойств полученных мембран *in vitro*, дано подробное описание морфологического и иммуногистохимического этапов исследования, которые на основании полученных данных свидетельствуют о регенерации мягких тканей в случае использования мембран из персонализированного коллагена и персонализированного коллагена с лактоферрином.

В этой главе также приведены результаты сравнительного анализа микробного роста на примере условно-патогенных микроорганизмов полости рта методом изучения колонизации поверхности различных

коллагеновых мембран, что особенно важно для успешной регенерации мягких тканей в условиях потенциальной микробной контаминации.

В последней главе автор подводит итоги проведенной работы. Отмечено личное участие автора на всех этапах работы. Выводы и практические рекомендации лаконичны и вытекают из полученных результатов, соответствуют задачам исследования, свидетельствуют о достижении цели исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата полностью отражает основное содержание диссертационного исследования.

В целом работа заслуживает положительной оценки. Принципиальных вопросов и замечаний по содержанию работы нет. Структура работы полностью соответствует ее содержанию.

Заключение

Диссертационная работа Гостева Михаила Сергеевича на тему: «Экспериментальное обоснование применения биорезорбируемых персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.7.Стоматология (медицинские науки) и 1.5.22.Клеточная биология (медицинские науки), выполненная под научным руководством кандидата медицинских наук доцента Дьячковой Е.Ю. и доктора химических наук, доцента Тимашева П.С., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, а именно повышение эффективности лечения пациентов с обширными операционными раневыми дефектами слизистой оболочки рта путем научного обоснования применения разработанной персонализированной коллагеновой мембраны из бычьего ахиллова

сухожилия в эксперименте, имеющей существенное значение как для стоматологии, так и клеточной биологии, что 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 № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Гостев Михаил Сергеевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям - 3.1.7. Стоматология и 1.5.22. Клеточная биология.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой терапевтической стоматологии и пародонтологии
ФГБОУ ВО «Российский Университет
медицины» Минздрава России, доктор
медицинских наук (3.1.7. – Стоматология),
профессор

В.Г. Атрушкевич

Подпись Атрушкевич В.Г. заверяю:

Ученый Секретарь ФГБОУ ВО
«Российский Университет медицины»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Ю.А. Васюк

В соответствии с 2024 года