

Отзыв

Официального оппонента на диссертацию Ли Цзяци «Экспериментальное обоснование применения мезенхимальных стволовых клеток при дентальной имплантации» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – Стоматология.

Актуальность диссертационной работы

Применение стволовых клеток и тканевой инженерии в стоматологии является не новым, но еще перспективным направлением, обеспечивающим репаративный остеогенез при хирургических вмешательствах в полости рта. Если рассматривать аспект ортопедической реабилитации стоматологических пациентов в разрезе современных концепций, лидирующее место занимает дентальная имплантация [Бозо И.Я. и соавт., 2017., Степанов А.Г. 2018].

Остеоинтеграция имплантата определяется едиными механизмами пролиферации и остеогенной дифференцировке собственных стволовых мезенхимальных клеток, формировании клеток остеобластического ряда, создающих кость, которая в дальнейшем подвергается перестройке [Киселева Е.В. и соавт., 2009; Derubies A. et al., 2006]. Существует ряд методик увеличения числа стволовых клеток в регенерате [Minguel J.J., 2001; Leong D.T., 2006; Хашукоев А.З. 2019], практические врачи широко используют эти методики, получая стабильные и прогнозируемые результаты [Воложин А.И. и соавт., 2006, 2007].

В то же время накопленный клинический опыт существенно обогнал рост теоретической базы изучения процессов регенерации кости в зоне имплантации, что послужило поводом проведения междисциплинарных фундаментальных исследований, ориентированных на выяснение механизмов биосовместимости материала имплантата и характеристику особенностей регенераторного процесса на границе имплантат-кость.

Сложность дентальной имплантации у пациентов с сопутствующей соматической патологией связана с низкими регенеративными способностями организма в целом и в костной ткани в частности. Поэтому повышение качества ортопедического стоматологического лечения пациентов с применением стволовых клеток повышающих остеоинтеграцию дентальных имплантатов, является актуальной задачей современной медицины, что определило цели и задачи данного исследования.

Научная новизна.

Впервые показано, что фиксация мезенхимальных стволовых клеток на поверхности образцов дентальных имплантатов приводит к оптимизации процессов восстановления костных дефектов при их использовании для закрытия дефектов бедренной кости у крыс.

Впервые определены стадии регенераторного процесса, механизмы его формирования и качество новообразованной кости при имплантации титановых аналогов с фиксированными мезенхимальными стволовыми клетками.

Установлено, что мезенхимальные клетки на начальных этапах участвуют в формировании костной ткани, формируя взаимонаправленные процессы синтеза костной ткани.

Оценено соотношение процессов дистантного и контактного остеогенеза в ходе репаративного процесса экспериментальной модели.

Проведено сравнение сроков и полноты остеоинтеграции, как основы прочностных характеристик комплекса «имплантат - кость реципиента» в экспериментах с применением мезенхимальных стволовых клеток и без их использования.

Научная и практическая значимость.

Предложенная автором комплексная стадийная оценка может быть использована в доклинических экспериментальных, также клинических исследованиях по изучению эффективности и безопасности методов стимуляции репаративного остеогенеза, остеointеграции внутрикостных нерезорбируемых имплантатов с нанесенными на них мезенхимальными стволовыми клетками челюстно-лицевой хирургии, ортопедической стоматологии для получения объективной и достоверной информации в рамках доказательной медицины о процессах, протекающих в костной ткани после различного рода воздействий на нее. Выявленные особенности и закономерности репаративного остеогенеза с использованием аллогенных мезенхимальных стволовых клеток позволят прогнозировать эффективность лечения и реабилитации в клинической практике. Выявленные закономерности регенераторного процесса кости с использованием мезенхимальных стволовых клеток позволят сократить сроки лечения и реабилитации пациентов на основании определенных оптимальных временных интервалов в экспериментальном исследовании.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.14 - стоматология по пунктам 1,2,3,4. Методология и методы исследования заключаются в системном и комплексном анализе научных трудов отечественных и зарубежных ученых в области механизмов репаративного остеогенеза, регенерации, пролиферации клеток соединительной ткани, клеточном взаимодействии, которые сформировали основные положения учения о регенерации костной ткани млекопитающих, влиянии трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на репаративные процессы в костной ткани.

Структура и содержание диссертационной работы.

Диссертационная работа содержит «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «2 Главы результатов собственных

исследований», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации» и «Список литературы». Диссертация изложена на 93 страницах, проиллюстрирована 21 рисунками и 11 таблицами. Список литературы включает 118 источников, в том числе 42 отечественных авторов и 76 иностранных.

По материалам диссертации опубликовано 8 работ, из них 7 в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ, одна статья в журнале, входящем в Scopus.

В введении обоснован выбор темы, сформулированы цель работы, перечислены задачи и объекты исследования, отмечены методология и методы исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования повышения эффективности репаративного остеогенеза в системе «имплантат-кость» для клинического применения, на основе экспериментального изучения процессов костной регенерации и остеоинтеграции имплантата с применением мезенхимальных стромальных клеток. В этом же разделе так же содержатся положения, выносимые на защиту, отмечен личный вклад автора в диссертационное исследование и приведены сведения об апробации работы. В конце приведен список из 8 публикаций автора по теме диссертации.

Первая глава диссертации представляет собой обзор литературы по теме исследования. В ней рассматриваются методы выделения и идентификации стволовых клеток и оценка их жизнеспособности, а так же патогенетическое обоснование использования мезенхимальных стволовых клеток в медицинской практике.

Глава 2 приведены собственные исследования - метод культивирования мезенхимальных стволовых клеток и методика фиксации культивированных стволовых клеток на аналоги дентальных имплантатов. Исследование хода регенераторных процессов костной ткани. Цитологическое исследование области раны и гистологическое исследование препаратов костной ткани.

Методика гистоморфометрического исследования. Статистическая обработка данных.

Глава 3 содержит основные результаты исследования. Они разделены на несколько частей. Оценка стоматологического статуса пациентов с осложнениями дентальной имплантации, имеющими в анамнезе общесоматическую патологию. Гистологическое исследование препаратов кости в области имплантации показало, что морфологическая картина периимплантной зоны дистантно от имплантата животных контрольной и опытной групп не различаются, и характеризуется наличием участков некротизированной кости, отдельно лежащих мелких костных фрагментов, чередующихся с кровоизлияниями и клеточными инфильтратами. Таким образом, ранние сроки после травматизации характеризуются неспецифическим процессом альтерации, продолжительность которого отражает физиологический процесс, зависит лишь от силы травмирующего фактора и не может быть сокращена применением различных модифицирующих или стимулирующих воздействий.

Данные, полученные при изучении периода острой фазы воспаления, также свидетельствуют о том, что экссудативная стадия воспалительного процесса также не зависит от применения модифицирующих и стимулирующих факторов воздействия.

Через две недели после имплантации были выявлены первые признаки регенерационного процесса, заключающего в взаимонаправленных процессах развития соединительной ткани- со стороны отдаленной зоны от имплантата и со стороны имплантата, в которой определялись жизнеспособные мезенхимальные стволовые клетки. Этот факт позволяет предположить, что мезенхимальные клетки и их метаболиты влияют на процесс разрастания соединительной ткани, которая в последующие сроки подвергается остеогенной дифференцировке. В контрольной группе животных соединительная ткань наплаивает с дистанционного края зоны альтерации, что удлиняет регенераторный процесс. В группе с

использованием мезенхимальных стволовых клеток раньше происходит созревание фиброзной ткани, ее трансформация с формированием типичной костной ткани, способствующей более ранней остеоинтеграции имплантата, обеспечивающей более выраженные его прочностные характеристики.

Работа содержит большой массив экспериментальных данных. Автореферат отражает основное содержание работы. Диссертация хорошо оформлена и написана понятным языком. Можно отметить небольшое количество стилистических ошибок и опечаток.

Достоверность результатов

Достоверность результатов обеспечивается последовательным и логичным изложением задач исследования, их решением, использованием современных апробированных методов исследования, корректностью применения, достаточным объемом данных для каждой исследовательской группы, достаточным количеством групп сравнения в экспериментах, адекватным применением методов статистического анализа, критической оценкой полученных результатов при сравнении с данными современной научной литературы.

Материалы и результаты диссертации доложены на XI Международной научно-практической конференции «Стоматология славянских государств» посвящённой 70-летию профессора А.В. Цимбалистова (Белгород, 2018); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии»; посвящённой 90-летнему юбилею проф. В.Н. Копейкина (МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, 2019); Научной конференции с Международным участием, посвященной 170-летию кафедры патологической анатомии им. Академика А.И. Струкова (ПМГМУ им И.М. Сеченова; Москва, 2019); Всероссийской научной конференции с Международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (ФГБНУ; Москва, 2020).

В процессе прочтения диссертационной работы возникли вопросы к диссертанту:

1. Какой опросник или модификация использовались при формировании данных показателя качества жизни, а также общий уровень благополучия у пациентов с неудачами дентальной имплантации, вызванными сопутствующей соматической патологией?
2. На ваш взгляд поверхность современных внутрикостных дентальных имплантатов оптимальна для фиксации культивированных мезенхимальных стволовых клеток на поверхности или требует доработки?

Заключение.

Таким образом, несмотря на заданные мною вопросы по диссертации, новизна и достоверность полученных соискателем результатов, обоснованность сформулированных выводов позволяет заключить, что диссертационная работа Ли Цзяци «Экспериментальное обоснование применения мезенхимальных стволовых клеток при дентальной имплантации» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 «Стоматология» (медицинские науки), является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи повышения эффективности репаративного остеогенеза в системе «имплантат-кость» для клинического применения, на основе экспериментального изучения процессов костной регенерации и остеоинтеграции имплантата с применением мезенхимальных стромальных клеток, имеющее существенное значение для специальности 14.01.14 «Стоматология» (медицинские науки), 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 №0094/Р от

31.01.2020 года, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - специальности 14.01.14 «Стоматология» (медицинские науки).

Официальный оппонент,
Доктор медицинский наук,
14.01.14 «Стоматология» (медицинские науки)
Доцент, профессор кафедры ортопедической
стоматологии и гнатологии С/Ф
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
МЗ РФ

Маркин В.А.

Подпись Маркина В.А заверяю
Ученый секретарь МГМСУ
заслуженный врач России,
Лауреат Премии Правительства РФ,
Заслуженный работник высшей школы РФ,
доктор медицинских наук, профессор



Васюк Ю.А.

22 января 2021 г.

Делегатская д.20/1

Тел. +7 (495) 609-67-00

E-mail. mavlal@yandex.ru