



В 2017 году зачислен в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.01.14 Стоматология.

Отчислен из аспирантуры в 2020 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2020 году в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Научный руководитель:**

Чикунев Сергей Олегович-доктор медицинских наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии Института стоматологии имени. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции: «Экспериментальное обоснование применения мезенхимальных стволовых клеток при дентальной имплантации» на заседании Ученого совета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 4001/АС-32 от 01.11.2017 г.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Экспериментальное обоснование применения мезенхимальных стволовых клеток при дентальной имплантации», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 Стоматология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Ли Цзяци на тему «Экспериментальное обоснование применения мезенхимальных стволовых клеток при дентальной имплантации» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14-Стоматология является законченной научно-

квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям;

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

В феврале 2018 года в ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации была проведена конференция на тему «Трансляционные аспекты регенеративной медицины» с участием российских и зарубежных медицинских специалистов. На ней были обозначены основные направления и перспективы развития регенеративной медицины. Важным выводом конференции стали слова к.м.н, доцента Д.В Бутнара: «Ученые, работающие в области клеточной восстановительной медицины, предпринимают шаги, которые в конечном итоге приведут к цели – методами регенеративной медицины будут лечить».

В настоящее время имплантология является наиболее активно развивающимся направлением стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, поскольку частота патологии, требующей ортопедического лечения, остается на высоком уровне и в перспективе не будет иметь тенденции к уменьшению (Воложин А.И. и соавт., 2004-2007; Миронов С.П., 2007; Albrektsson T., Wennerberg A., 2005). В связи с этим актуальной проблемой является создание погружных конструкций, отвечающих определенным требованиям - они должны характеризоваться высокими биомеханическими свойствами, обеспечивая прочность, надежность, восстановление анатомических особенностей и полноценной жевательной функции, имплантированные материалы должны обладать не только биоинертностью, снижая осложнения до минимума (Ярыгин В.Н., 2008; Кулаков А.А. и соавт., 2007), но и активно и целенаправленно влиять на процессы остеогенеза в системе «имплантат-кость», обеспечивая продолжительное функционирование этого комплекса как единого целого (Воложин А.И. и соавт., 2005; Перова М.Д. И соавт., 2007).

Описано, что 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), 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;

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Клиническая часть исследования – осмотр, терапевтическое лечение пациентов, оформление документации, анализ результатов лабораторного обследования – проведено лично автором на базе Лаборатории доклинических исследований Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский Клинический Научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы - Москва 111123 Шоссе Энтузиастов д.86.

Автор принимал непосредственное участие в проведении операций на животных, проводил анализ результатов цитологического, гистологического, морфометрического и иммуногистохимического исследования.

Статистическую обработку полученных результатов автор провел лично;

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Автором проделана большая работа по лабораторному обследованию. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате ведения Стимуляция регенеративного процесса кости мезенхимальными стволовыми клетками определяется влиянием их

метаболизм на формирование фиброзной ткани, обеспечивая взаимонаправленный остеогенез, что особенно актуально у пациентов старшей возрастной группы с коморбидной соматической патологией. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Проверена первичная документация (протоколы исследования клинических и лабораторных данных, разработанные таблицы, базы данных);

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Показано, что одной из причин неэффективной имплантации у пациентов старшей возрастной группы является тяжелая патология.

1. Впервые показано, что культивирование 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.
2. Определены стадии регенераторного процесса, механизмы его формирования и качество новообразованной кости.
3. Установлено, что мезенхимальные клетки на начальных этапах участвуют в формировании костной ткани, формируя взаимонаправленные процессы синтеза костной ткани.
4. Оценено соотношение процессов дистантного и контактного остеогенеза в ходе репаративного процесса.
5. 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;

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Предложенная комплексная стадийная оценка репаративного остеогенеза может быть использована в доклинических экспериментальных, клинических исследованиях по изучению эффективности и безопасности методов стимуляции репаративного остеогенеза, остеоинтеграции

внутрикостных нерезорбируемых имплантатов с нанесенными на них мезенхимальными стволовыми клетками челюстно-лицевой хирургии, ортопедической стоматологии для получения объективной, достоверной информации, в рамках доказательной медицины, о процессах, протекающих в костной ткани после воздействия 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 позволяют 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. В работе использованы следующие методы: модель внутрикостной имплантации на бедренной кости крыс, морфологическое исследование тканей в зоне имплантации, морфометрические методы оценки клеточно-тканевых соотношений в ходе регенераторного процесса, световая микроскопия, статистический анализ;

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

В научных работах соискателя дано теоретическое обоснование и выявлены закономерности регенераторного процесса кости с использованием мезенхимальных стволовых клеток, что позволяет сократить сроки лечения и реабилитации пациентов на основании определенных оптимальных временных интервалов в экспериментальном исследовании

динамической оценки состояния тканей ротовой полости и клеточно-тканевых соотношений в ходе регенераторного процесса после хирургической травмы в экспериментальных исследованиях по изучению действия различных патологических и стимулирующих факторов;

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные результаты работы включены в учебную программу кафедры ортопедической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и стоматологическую клинику Арт Ораль.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

По результатам заседания Локального этического Комитета от 09.10.2019 №13-19 было постановлено: одобрить исследования в рамках диссертационной работы «Экспериментальное обоснование применения мезенхимальных стволовых клеток при дентальной имплантации» (исполнитель – Ли Цзяци);

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация соответствует шифру и формуле паспорта научной специальности 14.01.14 Стоматология; области исследований согласно пунктам 2,6; отрасли наук: медицинские науки;

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (из них 1 статья в зарубежных научных изданиях, индексируемом Scopus, WoS и др.), 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 0 зарубежных конференций).

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России :

1) Ли Цзяци, С.О. Чикунов, Ян Бовэнь. Применение мезенхимальных стволовых клеток при внутрикостной имплантации. Особенности динамических морфологических изменений в эксперименте на животных //Клиническая стоматология.-2019.-Т.91.-№ 3.-С.50-55.

2) Ян Бовэнь, С.О. Чикунов, Ли Цзяци. Применение мезенхимальных стволовых клеток при внутрикостной имплантации. Особенности морфологических изменений в переимплантатных тканях при гипергликемии различной этиологии //Клиническая стоматология.-2019.-Т.91.-№ 3.-С.56-58.

3) Ли Цзяци, С.О. Чикунов, Ян Бовэнь. Особенности регенерации костной ткани при внутрикостной имплантации с применением мезенхимальных стволовых клеток //Институт стоматологии.-2019.-Т.85.-№ 4.-С.114-117.

4) Ян Бовэнь, Чикунов С.О, Ли Цзяци. Прогностическое значение морфологических изменений в переимплантатных тканях при гипергликемии различной этиологии // Институт стоматологии. – 2019. – № 4(85) – С. 118-119.

в иных изданиях:

1) A. Yumashev, E. Matveeva, N. Tambovtseva, JQ. Li, BW. Yang. Therapeutic and prophylactic application of mesodiencephalic modulation during dental impantation in pantients with type 2 diabetes mellitus/ Periodico Tche Quimica journal. – 2019. v.16.- №33. p.82-93 [Scopus].

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1) Сборник трудов XI Международной научно-практической конференции, посвящённой 70-летию Заслуженного врача Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора А.В. Цимбалистова «Стоматология славянских государств» (Белгород, 2018);

2) Научно-практической конференции Сборник научных трудов, посвящённый 90-летнему юбилею Великого ученого и деятеля науки проф.



В.Н. Копейкин «Актуальные вопросы стоматологии» (ММСУ им. А.И. Евдокимова; Москва, 2019);

3) Научная конференция с международным участием, посвященная 170-летию кафедры патологической анатомии имени Академика А.И. Струкова (ПМГМУ им И.М. Сеченова; Москва, 2019);

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней Университета и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Ли Цзяци на тему «Экспериментальное обоснование применения мезенхимальных стволовых клеток при дентальной имплантации» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 Стоматология.

Заключение принято на заседании кафедр: ортопедической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры ортопедической стоматологии медицинского факультета РУДН.

Присутствовало на заседании 25 чел.

Результаты голосования: «за» – 25 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 1 от «25» августа 2020 г.

**Председательствующий на заседании**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий  
кафедрой ортопедической стоматологии

Института стоматологии имени Е.В. Боровского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)



А.С. Утюж