

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры стоматологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Степанова Александра Геннадьевича на диссертационную работу Ли Цзяци «Экспериментальное обоснование применения мезенхимальных стволовых клеток при дентальной имплантации», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14. – стоматология.

Актуальность избранной темы.

Мезенхимные стволовые клетки (мезенхимальные стромальные клетки) – мультипотентные клетки, обладающие способностью дифференцироваться в клетки костной, хрящевой и жировой тканей. МСК называют «биологическими фабриками» из-за их способности продуцировать целый ряд цитокинов, ростовых факторов и других биологически активных веществ. Таким образом, МСК. оказывают паракринное действие, моделируя функционирование других типов клеток, например, клеток иммунной системы. Благодаря биологическим свойствам МСК, а также легкости их получения и культивирования МСК стали одним из самых востребованных источников для клеточной терапии.

В международной базе клинических испытаний зарегистрировано более 700 клинических испытаний с использованием мезенхимальных стволовых клеток.

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. Исследования в данной области, начатые в середине прошлого столетия, продолжают, и по сей день. И основным их

направлением является изучение возможности проведения указанных операций у пациентов с комарбидными заболеваниями. 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.

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

Обоснованность результатов диссертационной работа Ли Цзяци подтверждается достаточным количеством проведенных экспериментальных и клинических исследований, использованием современных методов морфологической и гистологической оценки препаратов. Статистический многоплановый анализ полученных результатов осуществлен с применением современного программного обеспечения. Постановка рабочей гипотезы, правильно выбранная последовательность и методология исследований обеспечивают соответствие выводов, определенным на этапе планирования, задачам. Практические рекомендации, сформулированные автором убедительны и научно обоснованы.

Результаты диссертации доложены на четырех Международных и Всероссийских профильных научных конференциях.

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.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Научная новизна проведенного исследования, не вызывает сомнений. Автор, подтвердил, что одной из причин неэффективной имплантации у пациентов старшей возрастной группы является сопутствующая

соматическая патология, для чего был проведен ретроспективный анализ историй болезни 134 пациентов которым ранее была проведена операция дентальной имплантации, потерпевшая неудачу.

Так же были поучены данные о том, 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.

Достоверность полученных результатов, подтверждается необходимым количеством животных (40 лабораторных крыс), использованием современных гистологических, цитологических, гистоморфометрических, иммуногистохимических и статистических методов исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Полученные автором результаты диссертационного исследования имеют большую как научную, так и практическую значимость.

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.

В результате проведенного эксперимента, можно утверждать, что при наличии состояний и заболеваний, связанных со снижением регенераторных возможностей организма (пожилой возраст, иммунодефицит, остеопороз, эндокринная патология, онкологические заболевания и др.) необходимо использовать методы, стимулирующие репаративный процесс в тканях, так как мезенхимальные клетки и их метаболиты влияют на процесс разрастания соединительной ткани, которая в последующие сроки подвергается остеогенной дифференцировке.

А разработанная автором методика фиксации культивированных мезенхимальных стволовых клеток на поверхности титановых дентальных имплантатов позволяет повысить эффективность протезирования пациентов с сложной сопутствующей общей соматической патологией.

Принятие же решения о перспективном методе восстановления потери зубных рядов с опорой на дентальные имплантаты, должно быть основано на полном сборе анамнеза пациента с активным выяснением не только стоматологической и соматической патологии, но и изучения качества жизни пациентов на всех этапах лечения.

Содержание и оформление диссертации.

Диссертация написана грамотным литературным языком, хорошо оформлена и проиллюстрирована, содержит большой фактический материал.

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.

Во введении раскрыта актуальность изучаемой проблемы, автором четко сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, практическая

значимость работы. Отражены научные положения, выносимые на защиту, внедрение результатов, личное участие автора, указаны апробация, публикации, объем и структура диссертационного исследования.

Раздел обзора литературы состоит из нескольких подразделов, раскрывающих проблемы, которым посвящено настоящее исследование. Подробно описано патогенетическое обоснование использования стволовых клеток в медицине и в частности в стоматологии, методы их идентификации выделения и оценка жизнеспособности.

В главе материалы и методы исследования, подробным образом описаны методики культивирования мезенхимальных клеток, их фиксация на титановые аналоги дентальных имплантатов. А также, гистологические, цитологические, гистоморфометрические, иммуногистохимические, экспериментальные и клинические методы исследования.

Результаты диссертационного исследования представлены в двух главах, а последовательность и логичность их изложения полностью соответствует описанию методик, обозначенных во второй главе.

По результатам клинического исследования автор делает выводы, что, показатели качества жизни, а именно, физическое и психологическое благополучие, самовосприятие, микросоциальная поддержка и социальное благополучие, а также общий уровень благополучия у пациентов с неудачами дентальной имплантации, вызванными сопутствующей соматической патологией, определены как: низкие у 31% и сниженные у 59% респондентов, при значении стандартного отклонения 14,39.

А в результате проведенного эксперимента на 60 сутки в опытной группе зрелая компактная кость вокруг аналога дентального имплантата преобладала и составляла 42,9 % общего объема интраоперационного дефекта, что 2,1 раза превосходит аналогичные показатели в контрольной группе ($p \leq 0,001$), тогда, как незрелая костная ткань в аналогичной прогрессии преобладала в контрольной группе, что в целом, интерпретируется как, положительное влияние на репаративный остеогенез,

мезенхимальных стволовых клеток фиксированных к поверхности аналогов дентальных имплантатов.

Также, автор отмечает, что характерным этапом регенераторного процесса в системе «имплантат - кость реципиента» определенным в эксперименте является снижение процесса резорбции костной ткани при использовании мезенхимальных стволовых клеток, что обеспечивает сохранение точек остеогенеза в контактной зоне. А основным механизмом оптимизации остеогенеза при использовании мезенхимальных стволовых клеток, является их влияние на формирование взаимонаправленного процесса развития фиброзной ткани и ее трансформация с формированием типичной костной ткани, способствующей более ранней остеоинтеграции имплантата, обеспечивающей более выраженные его прочностные характеристики.

В заключении диссертант приводит краткое описание основных положений, полученных данных и результатов научного исследования и делает выводы и практические рекомендации.

Выводы и положения диссертационного исследования полностью обоснованы современными адекватными методами доказательной медицины.

Автореферат отражает основное содержание диссертационного исследования. Принципиальных замечаний и вопросов к данной диссертационной работе нет за исключением погрешностей редакционного характера, которые не имеют принципиального значения, немногочисленны и не влияют в целом на общую положительную оценку работы.

Заключение.

Таким образом, диссертация Ли Цзяци на соискание ученой степени кандидата медицинских наук 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, имеющей существенное значение для стоматологии, 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, Ли Цзяци, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - 14.01.14. – стоматология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.01.14 – стоматология),

профессор кафедры стоматологии

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Минобрнауки России

Степанов Александр Геннадьевич

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

+79168230870

stepanovmd@list.ru

Подпись д.м.н. Степанова А.Г. заверяю:

ученый секретарь ученого совета

медицинского института

ФГАОУ ВО «РУДН»

к. фарм. н., доцент



Т.В. Максимова