

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО «ПИМУ»  
Минздрава России

Е.Д.Божкова

« 30 » августа 2014г

## ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации о значимости диссертационной работы 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 темы исследования

Закрытие дефектов слизистой оболочки полости рта остается весьма актуальным вопросом для хирургической стоматологии и формирует определенные задачи. Лечение пациентов с обширными повреждениями мягких тканей полости рта, в частности возникающих при заборе трансплантатов для проведения дентальной имплантации и направленной тканевой регенерации, связано с необходимостью разработки материалов, которые наряду с биосовместимостью и биodeградацией обладали бы высокими регенеративными свойствами и стимулировали собственные клетки к росту и пролиферации.

Сегодня представлено большое количество коллагенсодержащих мембран. Высокие биоактивность и механическая прочность мембран являются основной целью современной науки в отношении улучшения свойств полимерных мембран, и именно в этом контексте необходимо включение добавок.

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).

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты диссертационной работы Гостева М.С. могут быть внедрены в клиническую практику стоматологических лечебных учреждений, включены в программы обучения врачей-стоматологов и аспирантов, а также программы обучения стоматологов на циклах профессиональной переподготовки, на курсах повышения квалификации и тематического усовершенствования. Целесообразно издание методических рекомендаций по теме диссертации.

#### **Заключение**

Таким образом, 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, 1.5.22. Клеточная биология, выполненная под научным руководством к.м.н., доцента Дьячковой Е.Ю. и д.х.н., доцента Тимашева П.С., является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи 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 для 3.1.7. Стоматология и 1.5.22. Клеточная биология (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 №

При получении коллагеновых мембран из ахиллова сухожилия крупного рогатого скота методом электроосаждения рекомендуется проводить анализ состава полученных материалов, а также дополнительную их персонализацию за счет сшивки и создания перфораций для получения более механически устойчивых структур — модификации «интерфейс». Для дополнительной стимуляции регенерации мягких тканей полости рта лабораторных животных в эксперименте рекомендовано в состав коллагеновых мембран вводить молекулы лактоферрина.

По результатам проведенных исследований рекомендовано применять мембраны, из персонализированного коллагена для устранения дефектов слизистой оболочки рта, в том числе при проведении вестибулопластики и закрытия раневых дефектов на твердом небе.

С учетом микробиологического исследования по адгезии микроорганизмов к поверхности изучаемых мембран в условиях высокого потенциального риска инфицирования раневой поверхности полости рта рекомендуется применять мембраны из персонализированного коллагена с лактоферрином.

#### **Личный вклад автора**

Автором проведен детальный анализ отечественной и зарубежной литературы, на основании которого определено научное направление данной работы и написан обзор литературы, сформулированы цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования и выбраны методы. Автором было лично осуществлено оперативное вмешательство на лабораторных животных, проведены контрольные осмотры и необходимые физические замеры, прямое участие в подготовке препаратов для дальнейшего гистологического исследования. Автор самостоятельно обработал результаты исследования и подготовил публикации по всем разделам диссертации. Выводы и практические рекомендации лаконичны и вытекают из диссертации. Вся представленная информация хорошо иллюстрирована.

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

Впервые исследовали эффективность «персонализированных коллагеновых мембран» для закрытия дефектов слизистой оболочки полости рта в эксперименте на кроликах. Анализ течения послеоперационного периода и регенерации в области обширных раневых дефектов слизистой оболочки полости рта лабораторных животных в естественных условиях и при использовании биорезорбируемых мембран из персонализированного коллагена и коллагенового матрикса Mucograft «Geistlich Pharma AG» (Швейцария) продемонстрировал близкие результаты как по выраженности отека и гиперемии, так и по выраженности эпителизации дефектов.

Сравнительный морфологический и иммуногистохимический анализ регенератов слизистой оболочки полости рта кроликов после пластики с применением «персонализированных коллагеновых мембраны», коллагенового матрикса Mucograft «Geistlich Pharma AG» (Швейцария) и раневой поверхности, заживающей вторичным натяжением показал значительное различие в количестве вновь образованных кровеносных сосудов для персонализированного коллагена (как с лактоферрином, так и без него), которые были схожи с таковыми для мембраны Mucograft. Высокая степень регенерации также доказана увеличением количества  $\alpha$ -SMA-позитивных клеток, преимущественно фибробластического ряда и гладких миоцитов, а также при увеличении пучков коллагеновых волокон при гистохимической реакции по Маллори.

Проведенный сравнительный анализ микробного роста на примере условно-патогенных микроорганизмов полости рта, колонизировавших поверхность различных коллагеновых мембран, показал их допустимые значения на всех сроках исследования (до 7 суток), что особенно важно для регенерации мягких тканей в условиях потенциальной микробной контаминации.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Полученные результаты исследования имеют большое научное и практическое значение.

### **рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертация построена по доказательному сценарию, 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. Диссертационное исследование проведено на современном уровне. Дизайн хорошо выстроен, выдержана взаимосвязь между теоретической и практической частью работы. Таким образом, степень достоверности и обоснованности результатов исследования следует признать высокой.

### **Новизна исследования, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В институте регенеративной медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) разработана новая коллагеновая мембрана, методом электроосаждения полученная из бычьего ахиллова сухожилия. Изучение механических свойств новых «персонализированных коллагеновых мембран», в том числе с лактоферрином, показало довольно высокие показатели прочности на разрыв и удлинение при разрыве.

Результаты изучения биологических свойств полученных мембран *in vitro*. Сшивка химическим агентом не повлияла на токсические свойства персонализированного коллагена. Метаболическая активность клеток для нулевой концентрации и трехкратной концентрации была одинаковой для персонализированного коллагена. Окраска Live/Dead позволила визуализировать жизнеспособность клеток.

Комбинации биоматериалов с лактоферрином или другими типами антимикробных пептидов могут стать перспективным компонентом решения проблемы защиты раны от инфицирования.

Предложен широкий спектр соединений и технологических подходов, но для получения ожидаемого эффекта важно установить их биосовместимость, антимикробную эффективность и длительность действия в зоне интереса.

Таким образом, представляет интерес разработка и изучение эффективности резорбируемых мембран, в том числе с активными веществами, предотвращающими инфицирование раны, для закрытия раневых дефектов слизистой оболочки рта у пациентов при проведении операций в полости рта.

В Институте регенеративной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова разработана новая коллагеновая мембрана, полученная из бычьего ахиллово сухожилия. Всестороннее изучение свойств новой коллагеновой мембраны и сравнения ее с зарубежным аналогом явилось целью диссертационного исследования Гостева Михаила Сергеевича, что обуславливает новизну и практическую значимость исследования.

#### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.**

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. Научное исследование Гостева М.С. выполнено на стыке двух специальностей, что обеспечено необходимым объемом экспериментального материала, а также адекватным современным дизайном исследования. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных работ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и**

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.

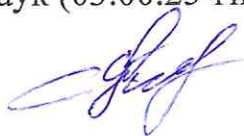
Настоящий отзыв на диссертацию Гостева Михаила Сергеевича заслушан и утвержден на заседании кафедр хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии и гистологии с цитологией и эмбриологией ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России протокол № 1 от 28 августа 2024

Зав. кафедрой хирургической стоматологии  
и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО  
«ПИМУ» Минздрава России,  
доктор медицинских наук (3.1.7 – Стоматология),  
профессор



Дурново Е.А.

Профессор кафедры гистологии  
с цитологией и эмбриологией  
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России  
доктор биологических наук (03.00.25-гистология, цитология,  
клеточная биология)



Ермолин И.Л.

Подпись ФИО. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ПИМУ»

Минздрава России

доктор биологических наук



Андреева Н.Н.



Контактная информация:

ФГБОУ ВО «ПИМУ»

Минздрава России 119991, г. Нижний Новгород,

пл. Минина и Пожарского, д.10/1, Бокс-470

Тел: +7(831) 422-12-50 E-mail: kanc@pimunn.net