

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Сипкина Александра Михайловича на диссертацию Воложина Григория Александровича «Разработка и внедрение комплексного тканеинженерного и биотехнологического подхода для реконструкции костной ткани челюстей» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.7. - стоматология (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Проблемы в реконструкции костных дефектов челюстей связаны с несколькими факторами, включая сложность анатомической структуры челюстей, разнообразные причины костных дефектов, различные требования к реконструкции в зависимости от пациента и технические сложности процедур.

Каждый случай требует индивидуального подхода к реконструкции, учитывая причину дефекта и требования пациента. Кроме того, каждый пациент имеет различные требования к реконструкции челюстно-лицевой области, включающие функциональные и эстетические аспекты, а также сохранение соседних структур. Технические сложности включают в себя выбор оптимального материала для реконструкции, правильное формирование и фиксацию костных блоков, уход за пациентом после операции и др. Все эти аспекты требуют высокой степени профессионализма и опыта со стороны хирурга стоматолога.

В целом, реконструкция костных дефектов челюстей остается сложной задачей в хирургической стоматологии из-за анатомической сложности, разнообразия причин дефектов, индивидуальных требований пациентов и технических сложностей процедур. Однако, с постоянным развитием и совершенствованием методов и материалов, хирургическая стоматология продолжает прогрессировать в этой области.

Поэтому диссертационное исследование Воложина Г.А. является актуальным с теоретической и практической точки зрения и имеет большую значимость для научного сообщества.

Научная новизна результатов исследования

Научные экспериментальные изыскания Г.А. Воложина на клеточных культурах показали, что мезенхимальные стволовые клетки десны и эктодермальные стволовые клетки оболочки Гертвига обладают клоногенными свойствами, что означает их способность к неограниченному размножению и образованию клеточных колоний. Эти результаты подтверждают возможность использования стволовых клеток, выделенных из тканей ротовой полости, в регенеративной медицине, включая лечение поврежденных или поврежденных костей. Установлен оптимальный возрастной диапазон для донорства внутриротовых стволовых клеток – до 25 лет, так как автором показано, что с увеличением возраста уровень качества и количество стволовых клеток снижается.

Созданные и апробированные автором ряд инновационных остеозамещающих биоматериалов способствуют развитию более эффективных и безопасных методов лечения костных повреждений и дефектов, что может привести к более быстрому и успешному восстановлению функциональности организма. В данном эксперименте использовались тканеинженерные конструкции, созданные на основе трикальцийфосфата (материал, обладающий высокой биосовместимостью), аутологичных мультипотентных мезенхимальных клеток десны (клетки, обладающие способностью дифференцироваться в различные типы тканей, включая костную) и нанодисперсного диоксида церия (материал, обладающий антиоксидантными свойствами и способным стимулировать процессы регенерации). Кроме того, фибриновый матрикс, обогащенный тромбоцитами, использовался для обеспечения более эффективной репарации тканей. В результате эксперимента было установлено, что такая

комбинация материалов и клеток приводит к успешной индукции образования костной ткани.

На основании другого проведенного эксперимента был подтвержден регенераторный потенциал и безопасность использования двухкассетной биоинженерной конструкции, основанной на синтетическом октакальцийфосфате, активированном плазмидной дезоксирибонуклеиновой кислотой с генами сосудистого фактора роста и стромальных клеток-1 α . Этот результат указывает на возможность использования данной конструкции для регенерации биологических тканей. Методика проведения эксперимента включала имплантацию конструкции в ткани животных и мониторинг их состояния в течение определенного периода времени. По истечении этого периода были проведены различные анализы и оценки, включающие оценку регенерации тканей, функциональных показателей и наличия побочных эффектов. Результаты эксперимента показали успешную регенерацию биологических тканей с использованием данной биоинженерной конструкции. Ткани, подвергшиеся имплантации, проявили значительное улучшение восстановительных процессов, включая рост сосудов и образование новых клеток. Кроме того, эксперимент позволил установить безопасность использования данной конструкции. Наблюдений негативных побочных эффектов или токсичности не было выявлено. Это подтверждает потенциал данной конструкции для безопасного применения в биологических тканях. Таким образом, результаты эксперимента подтверждают регенераторный потенциал и безопасность применения двухкассетной биоинженерной конструкции на основе синтетического октакальцийфосфата, активированного плазмидной дезоксирибонуклеиновой кислотой с генами сосудистого фактора роста и стромальных клеток-1 α в биологических тканях. Это открывает перспективы для разработки новых подходов в области регенеративной медицины и лечения поврежденных тканей.

Клинические исследования сертифицированного отечественного биоматериала «Гистографт» показали, что данный биоматериал обладает высокой биосовместимостью, отсутствием иммунного ответа и инфекционных осложнений. Он способствует активации клеток-остеобластов и ускоряет процесс регенерации костной ткани. Это делает его эффективным инструментом в хирургии для восстановления дефектов костной ткани, таких как переломы, опухоли, инфекционные процессы и другие состояния, требующие реставрации кости. Биоматериал «Гистографт» также может быть применен в максиллофациальной хирургии, ортопедии, стоматологии и других областях медицины, где требуется восстановление или укрепление костной ткани. Клинические исследования показали хорошие результаты восстановления костной ткани с помощью данного биоматериала, что подтверждает его эффективность и безопасность. Таким образом, изученный автором биоматериал «Гистографт» является перспективным средством для восстановления костной ткани и может быть рекомендован для широкого применения в медицинских практиках.

Теоретическая и практическая значимость результатов работы

По теоретической и практической значимости, диссертация Воложина Г.А. отвечает всем требованиям, предъявляемым к научным работам. Полученные результаты имеют важное значение для теоретического развития данной научной области. Кроме того, в работе представлены практические рекомендации и рекомендации для дальнейших исследований. По достоверности полученных результатов, диссертация Воложина Г.А. также соответствует требованиям. В работе использовались достоверные данные, полученные с помощью проверенных методов исследования. Результаты были корректно интерпретированы и анализированы. Запатентованы и внедрены 3 методики создания тканеинженерной конструкции для регенерации костной ткани челюстей. Таким образом, диссертация Воложина Г.А. полностью соответствует

требованиям по теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов.

Общая характеристика работы

Диссертация Воложина Г.А. рассматривает актуальную проблему и представляет новые научные исследования в данной области. Данное исследование является востребованным, так как проблема, затрагиваемая в нем, до сих пор требует дальнейшего изучения. Определение цели и задач исследования является важным шагом, который подтверждает серьезный подход автора и говорит о высоком качестве представленной работы. Кроме того, данное исследование полностью отвечает поставленным задачам и является наиболее соответствующим поставленной теме.

Всеобъемлющий анализ отечественных и зарубежных публикаций по вопросам регенерации костной ткани, приведенный в обзоре литературы, дает возможность понять текущие тенденции и достижения в этой области медицины. Публикации содержат описания различных методов остеопластики и стимуляции репаративного остеогенеза, их применимости, эффективности и возможных осложнений; описания хирургических процедур, использование различных материалов и биологических продуктов, а также технологические разработки и инновации. Анализ этих публикаций позволяет выявить лучшие практики, определить наиболее эффективные методы и материалы, а также обнаружить новые направления в исследованиях. Кроме того, обширный обзор публикаций из разных стран и медицинских центров позволяет получить международную перспективу и сравнить результаты исследований. Важным аспектом анализа публикаций, выделенного автором диссертационной работы, является также оценка качества и достоверности проведенных исследований, который позволяет обменяться опытом и знаниями между специалистами, определить наиболее эффективные методы и разработки, а также прогнозировать будущие изменения и направления исследований.

В главе «Материалы и методы» дано подробное и полное описание материалов и методов исследования включает в себя информацию о всех использованных материалах, инструментах и методах, а также описывает любые авторские методические разработки, которые были использованы в ходе исследования. Выполнение работы включало использование стандартных методик доказательной медицины, а именно - клеточные технологии, морфологические, иммуногистохимические, цифровую микрофокусную рентгенографию, клинические, инструментальные и статистические методы исследования. Для проведения экспериментального исследования были использованы аутологичные клеточные культуры, биопсийный биоматериал пациентов и аутопсийный биоматериал животных. Для обработки цифровых файлов и данных были использованы специализированные программы.

Глава «Результаты собственных исследований» разделена на три главы – две с экспериментальными данными и одна с клиническими.

Использование аутологичных стволовых клеток, полученных из тканей ротовой полости, представляет собой перспективное направление в персонализированной регенерации костной ткани челюстей. Аутологичные стволовые клетки, полученные из тканей ротовой полости пациента, обладают высоким потенциалом для дифференциации в костные клетки и регенерации костной ткани. Это значит, что они могут быть использованы для восстановления поврежденной или утраченной костной ткани в области челюстей. Эта технология имеет ряд преимуществ. Во-первых, аутологичные стволовые клетки не вызывают иммунного отторжения, так как они получены из собственных тканей пациента. Это устраняет необходимость в поиске совместимых доноров и позволяет избежать возможных осложнений, связанных с иммуносупрессивной терапией. Во-вторых, аутологичные стволовые клетки могут быть легко получены из ротовой полости пациента без применения сложных хирургических процедур. Их сбор не требует значительных временных затрат и не вызывает большого дискомфорта для

пациента. Также стоит отметить, что, используя аутологичные стволовые клетки, можно добиться лучшей интеграции и регенерации костной ткани, поскольку они генетически будут совпадать с остальными клетками в организме пациента.

В целом, технология использования аутологичных стволовых клеток, выделенных из тканей ротовой полости, представляет собой перспективное и эффективное направление для регенерации костной ткани челюстей. Она позволяет достичь индивидуального подхода к каждому пациенту и значительно улучшить результаты регенерации костной ткани.

Возрастозависимое снижение числа стволовых клеток тканей ротовой полости является общей характеристикой старения. Однако, несмотря на возрастное снижение числа и активности стволовых клеток, исследования Воложина Г.А. показали, что регенерация тканей ротовой полости все же возможна на примере остеопластических материалов с биологически активными компонентами могут включать в себя различные факторы роста, белки или гормоны, которые обеспечивают оптимальные условия для регенерации тканей. При использовании таких материалов улучшается результат лечения и снижается риск осложнений, особенно у пациентов старшего возраста. В целом, понимание возрастозависимого снижения числа стволовых клеток и их регенераторного потенциала в ротовой полости поможет разработать новые подходы к лечению и восстановлению здоровья пожилых пациентов.

Тканеинженерные конструкции для направленной регенерации костной ткани челюстей могут представлять собой специально созданные материалы, способные обеспечить оптимальные условия для роста и развития новой костной ткани. В данном случае, для создания таких конструкций используются аутологичные стволовые клетки, которые извлекаются из тканей ротовой полости пациента. Аутологичные клетки являются самым предпочтительным источником клеток для регенерации тканей, так как они совпадают с генетическим материалом пациента и не вызывают иммунных

реакций. Это также уменьшает риск отторжения и повышает эффективность процесса регенерации. Для улучшения свойств материала и его способности к интеграции со здоровой костной тканью используется нанодисперсный диоксид церия. Данный материал обладает антиоксидантными свойствами и способен снижать воспалительные процессы, что способствует более быстрому и качественному заживлению кости. Для создания оптимального микроокружения и обеспечения быстрого развития новой ткани, аутологичный фибриновый матрикс обогащается тромбоцитами. Тромбоциты содержат ряд факторов роста и биологически активных веществ, которые способствуют активации процесса регенерации. Такая комбинация материалов и клеток значительно повышает вероятность успешной регенерации костной ткани в челюсти. Внедрение таких тканеинженерных конструкций и их использование в клинической практике представляет большую перспективу для лечения различных заболеваний и повреждений костей челюстей.

Новая отечественная разработка по созданию остеозамещающего биоматериала из синтетического октакальцийфосфата, активированного плазмидной дезоксирибонуклеиновой кислотой с генами сосудистого фактора роста представляет собой значительный прогресс в области остеозамещающих биоматериалов и может стать альтернативой импортным продуктам в клинической практике. Она предлагает эффективное и безопасное решение для пациентов, страдающих от проблем с костной тканью, и может улучшить результаты лечения.

На основе полученных выводов и результатов исследования автором были предложены практические рекомендации с учетом контекста и специфики исследования. Они практически применимы, конкретны, измеримы и осуществимы и имеют потенциал для решения или улучшения существующей проблемы.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и
практических рекомендаций и их достоверность**

В исследованиях использовались различные методы, такие как клеточные технологии, гистоморфологический и иммуногистохимический анализ, цифровая микрофокусная рентгенография, инструментальное обследование и статистический анализ. В результате были получены образцы клеточных суспензий из биопсийного материала тканей ротовой полости 25 доноров и 24 кроликов, проведены экспериментальные исследования на 101 кроликах породы Шиншила и клинические исследования по восстановлению костной ткани челюстей у 50 пациентов. Все проведенные исследования с использованием современных методов позволяют утверждать, что результаты достоверны.

**Подтверждение опубликования основных положений диссертации в
научной печати**

Данные показывают, что результаты диссертационного исследования были опубликованы полно. Публикация в 22 рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ журналах подтверждает академическую значимость работы, а публикации в 3-х зарубежных журналах говорят о ее интернациональном признании. Кроме того, наличие 3-х патентов на изобретения РФ указывает на практическую значимость исследования. Разнообразие публикационных форматов позволило шире донести результаты работы до научного и практического сообщества.

Автореферат полностью отображает основные положения диссертации и соответствует требованиям для научных работ. В автореферате представлены цели и задачи исследования, указаны использованные методы и подходы. Также приведены основные научные результаты, полученные в ходе исследования, а также выдвинутые на основе данных выводы и рекомендации для практики. Автореферат обладает логичной структурой,

позволяющей быстро получить представление о содержании диссертации. Краткое описание исследования и его результатов позволяет оценить актуальность, научную значимость и практическую ценность проведенного исследования. В целом, автореферат является полноценным отражением диссертации и позволяет получить представление о ее содержании и результате.

При анализе научной работы Г.А. Воложина возникли вопросы по следующим аспектам:

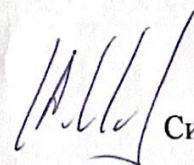
1. Имелись ли в экспериментальной работе ограничения, которые не были учтены или повлияли на результаты? С чем они были связаны?
2. Каким образом результаты работы могут быть использованы для дальнейших исследований?

Заключение

Диссертация Воложина Григория Александровича «Разработка и внедрение комплексного тканеинженерного и биотехнологического подхода для реконструкции костной ткани челюстей» представляет собой исследование, в ходе которого были сформулированы новые научные положения и достигнуты значительные научные результаты. Результаты исследования имеют важное значение для различных областей медицины, включая стоматологию, челюстно-лицевую хирургию, клеточную биологию и регенеративную медицину. Основной вклад диссертации заключается в оценке эффективности применения тканеинженерных и биоинженерных конструкций для восстановления костной ткани вокруг дентальных имплантатов. Эта работа является значимым научным достижением и способствует развитию регенеративной медицины и новым подходам к восстановлению костной ткани. Результаты исследования могут быть использованы в клинической практике для улучшения результатов восстановительных операций на челюстях и обеспечения качественной регенерации костной ткани.

Таким образом, диссертация Воложина Григория Александровича «Разработка и внедрение комплексного тканеинженерного и биотехнологического подхода для реконструкции костной ткани челюстей» является значимой исследовательской работой, которая вносит существенный вклад в развитие регенеративной медицины и обеспечение эффективного восстановления костной ткани вокруг дентальных имплантатов. По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Воложина Г.А. соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 28.08.2017.), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.7. - стоматология.

Официальный оппонент:
Заведующий кафедрой челюстно-лицевой
хирургии и хирургической стоматологии,
Факультет усовершенствования врачей
ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»
д.м.н., доцент


Сипкин А.М.

подпись д.м.н., доцента Сипкина А.М. заверяю

Ученый секретарь
ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»
д.м.н., профессор

24.09.2017.



Берестень Н.Ф.

129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1; тел.: +7(495)684-57-63; Сайт:
<https://monikiweb.ru/>

В диссертационный совет 21.2.016.06

при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Делегатская ул., д.20, стр.1, г. Москва, 127473)

СВЕДЕНИЯ

Об официальном оппоненте по докторской диссертации Воложина Григория Александровича соискателя ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Разработка и внедрение комплексного тканеинженерного и биотехнологического подхода для реконструкции костной ткани челюстей» по специальности 3.1.7 – Стоматология (медицинские науки)

Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация. Ученое звание (при наличии).	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет желательно по теме оппонируемой диссертации)
Сипкин Александр Михайлович	Доктор медицинских наук. (3.1.7. – Стоматология (медицинские науки), доцент.	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»	Заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии факультета усовершенствования врачей	1. Костная пластика в полости рта: исходы, осложнения, факторы успеха и классификация рисков/П. В. Полуван, А.М. Сипкин, Т.Н. Молдина// Клиническая стоматология. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 58-65. 3. Результаты применения различных методик костной пластики в полости рта. Локальное костное моделирование / П. В. Полуван, А. М. Сипкин // Стоматология для всех. – 2022. – № 1(98). – С. 25-33. 4. Применение нестабилизированной глицериновой кислоты у пациентов с атрофией альвеолярного отростка верхней челюсти, альвеолярной части нижней челюсти / А. М. Сипкин,

А. Д. Ченосова, Т. Н. Модина, С.			
А. Елифанов // Клиническая			
стоматология. – 2021. – Т. 24, № 3.			
– С. 104-108.			
4. Гистологическое исследование			
поверхностей тканей после			
остеоинтеза костей лицевого			
скелета посредством титановых			
пластин с углеродсодержащим			
ионно-плазменным покрытием /			
А. В. Демьянова, Д. А. Лелешко,			
Е. А. Митрофанов, С. Б. Симакин,			
А. М. Сипкин // Нанотехнология. –			
2021. – Т. 14, № S6. – С. 148-155.			
5. Морфологическая оценка			
костной структуры альвеолярного			
отростка при использовании			
аутокости и ксеноматериала с			
добавлением			
нестабилизированной			
гиалуроновой кислоты / А. М.			
Сипкин, Т. Н. Модина, А. Д.			
Ченосова, О. А. Тонких-			
Подольская // Клиническая			
стоматология. – 2020. – № 2(94). –			
С. 67-72.			

Согласен на обработку персональных данных:

Светлана Александровна Берестень

(Ф.И.О. подпись официального оппонента)

« 01 » 06 2023г.

Подпись официального оппонента заверяется в установленном учреждением порядке _____ Ф.И.О.

(подпись)

Подпись *Д.М.Н. Савкина А.М.*
 ЗАВЕРЯЮ
 Ученый секретарь института
 Д.М.Н., профессор Берестень Н.Ф.



Печать
учреждения