

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника
Военно-медицинской академии
по научной работе

доктор медицинских наук доцент

Е. Ивченко



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Анастасиевой Евгении Андреевны «Замещение костных дефектов тканеинженерной конструкцией на основе депротеинизированной губчатой кости (экспериментальное исследование)», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.8. Травматология и ортопедия (медицинские науки).

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Количество операций с использованием остеопластических материалов ежегодно возрастает, что объясняется увеличением числа высокотехнологичных операций, реконструктивных вмешательств при костной патологии, деформациях костей, а также дефектах тканей, полученных в результате боевых травм. Важным аспектом восстановления костной ткани в зоне дефекта или дефицита костной ткани является правильный выбор костно-пластического материала для восстановления структурно-функциональных свойств кости.

Развитие тканеинженерных технологий и ортобиологии, как отдельного направления медицины позволяет создавать конструкции для костной пластики с заданными свойствами. Тканеинженерная конструкция представляет собой биомедицинский продукт, который состоит из клеток (клеточных линий), биосовместимого материала и вспомогательных веществ. Таким образом, разработка наиболее эффективной тканеинженерной конструкции для восстановления костной ткани является востребованным направлением. Исходя из данных литературы одной из наиболее перспективных можно считать разработку и использование комбинированных тканеинженерных конструкций на основе депротеинизированной губчатой кости и мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани (МСК ЖТ) в качестве активного компонента с целью активации механизмов репаративного остеогенеза.

Вышеизложенное определило значимость данного диссертационного исследования, тема которого до настоящего времени не являлась предметом отдельного изучения в Российской Федерации.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования определена рядом конкретных результатов:

- изучены структурные характеристики, элементный состав и цитотоксичность депротеинизированной губчатой кости (способа обработки в соответствии с патентами RU 2232585 C2, RU 2223104 C2, RU 2640932 C2 в лаборатории заготовки и консервации тканей ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна»);
- впервые изучено влияние исследуемой депротеинизированной губчатой кости на адгезию, миграцию и пролиферацию мезенхимальных стромальных клеток из жировой ткани человека в эксперименте *in vitro*;
- разработан способ создания тканеинженерной конструкции на основе депротеинизированной губчатой кости для стимуляции регенерации кости (Патент №2801471 от 09.08.2023);
- впервые в эксперименте *in vivo* изучено замещение дефекта кортикального слоя кости разработанной тканеинженерной конструкцией.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Полученные автором данные являются значимыми для науки и практической деятельности, поскольку в ходе работы сформирован фундаментально-прикладной задел, который может быть использован для создания тканеинженерной конструкции со стромально-васкулярной фракцией жировой ткани.

Полученные результаты могут быть использованы не только в научно-исследовательской работе и учебном процессе, но и в перспективе могут быть внедрены в клиническую практику (травматолого-ортопедические отделения многопрофильных больниц, клиник).

Структура и содержание работы

Диссертация выполнена в традиционном стиле, изложена на 134 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы и приложения. Работа иллюстрирована 45 рисунками, 19 таблицами.

Объем материала и методы исследования отвечают поставленным задачам. Текст диссертации, таблицы, рисунки и список литературы оформлены в соответствии с предъявляемыми требованиями и правилами оформления диссертации. Список литературы включает 232 источника, из них 81 отечественных и 151 зарубежных.

Качество оформления диссертации оценивается как приемлемое, изложение грамотное, написание оптимальное, не перегруженное избыточной детализацией, обеспечивающее доступность восприятия. Соискатель в достаточной мере изложил полученные результаты и сформулировал выводы проведенного исследования.

Содержание и структура **введения** традиционны, обоснована актуальность работы, определены цели и задачи исследования, показана научная новизна и практическая значимость, сформированы основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе (обзор литературы) автор приводит обоснование актуальности выполнения представленного диссертационного исследования, приводятся данные поисковых работ и обзоров с 2012 по 2022 по принципам замещения костных дефектов, формированию тканеинженерных конструкций. Автор приводит характеристики типов костных матриц с описанием их преимуществ и недостатков, обосновывает выбор стромально-васкулярной фракции (SVF) жировой ткани в качестве клеточного компонента тканеинженерной конструкции. Акцентируется внимание на отсутствии полноты и всесторонности результатов имеющихся научно-практических изысканий, указывающих на необходимость и целесообразность настоящего исследования.

Вторая глава посвящена описанию материалов, методов и этапов экспериментального исследования. Достаточный объем исследованного материала и сообразно выбранные методы исследования позволили автору решить поставленные задачи и достичь поставленной цели.

В третьей главе диссертационного исследования изложены результаты представлены результаты исследования *in vitro*. Автором изучены структурные характеристики и элементный состав губчатой костной ткани головки бедренной кости человека, выполнен анализ результатов тестов на наличие цитотоксичности. Изучено влияние депротеинизированной губчатой кости человека на характеристики мезенхимальных стромальных клеток из жировой ткани *in vitro*. Описана и графически визуализирована разработка способа создания тканеинженерной конструкции для стимуляции регенерации кости (Патент №2801471 от 09.08.2023).

В четвертой главе представлены результаты эксперимента *in vivo*. Изучены показатели костной плотности в области замещения дефекта кортикальной пластины. Автором показано, что при использовании тканеинженерной конструкции восстановление рентгеновской плотности кости до показателя D1 по шкале Misch ($p = 0,045$) происходит к сроку наблюдения 6 недель, по сравнению аналогичными показателями в группе с использованием депротеинизированной губчатой кости и без замещения дефекта. Проанализированные данные лучевой диагностики были подтверждены результатами гистологического исследования, результаты исследования статистически обоснованы.

В заключении Анастасиева Е.А. резюмирует результаты проведенных ей исследований. **Выводы** соответствуют цели и задачам исследования, указанным во введении.

Автореферат диссертации в полной мере отражает основные, наиболее значимые, положения диссертации, формирует представление о проведенном исследовании, содержит в лаконичном виде всю необходимую информацию,

отражающую полученные в процессе работы результаты, положения и выводы.

По материалам диссертации опубликовано 14 научных статей, из них 4 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, из них 4 в журналах, индексируемых в международной базе данных WoS. Получен патент на изобретение РФ №2801471 от 09.08.2023 «Способ создания тканеинженерной конструкции для стимуляции регенерации кости». Опубликовано 1 учебное пособие. Опубликованные работы в достаточной степени отражают основные положения, изложенные в диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

В ходе работы сформирован фундаментально-прикладной задел, который может быть использован для создания тканеинженерной конструкции со стромально-васкулярной фракцией жировой ткани, которая относится к минимально-манипулированным клеточным продуктам (согласно консенсусу «Минимально манипулированные клеточные продукты» от 2021г), и исключает длительный процесс выделения и обработки клеточного материала. Научно-теоретические положения диссертационной работы в перспективе целесообразно внедрить в клиническую практику.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации не имеется.

Из несущественных замечаний, не влияющих на общую положительную оценку работы, можно отметить большие списки цитирований, включающие 14 и более источников (на стр. 10 и 91 диссертации), отсутствие в диссертации такого раздела, как «Практические рекомендации». По тексту диссертации встречаются опечатки, что не влияет на суть и достоверность изложенного материала.

Вопросы. В ходе исследования *in vivo* использовалась только МСКТ, возможно ли ограничиться исследованиях такого типа данными рентгенографии и гистологического исследования? Гистоморфологические исследования проводились на 2, 4, 6 неделях, чем обусловлены выбранные сроки наблюдения и почему не проводилась оценка на ранних сроках после имплантации? С какой целью проводилось исследование миграции и пролиферации мезенхимальных стромальных клеток на образцах депротенинизированной губчатой кости *in vitro*? Планируется ли внедрять результаты исследования в обозримом будущем в практическую травматологию и ортопедию?

Заключение

Диссертация Анастасиевой Евгении Андреевны на тему «Замещение костных дефектов тканеинженерной конструкцией на основе депротенинизированной губчатой кости (экспериментальное исследование)» по специальности 3.1.8. Травматология и ортопедия (медицинские науки). является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на

основании выполненных авторами исследований решена важная научно-практическая задача – усовершенствования метода замещения костных дефектов путем использования тканеинженерной конструкции на основе депротеинизированной губчатой кости.

Диссертационная работа Анастасиевой Е.А. по своей актуальности, теоретическому уровню, научной новизне, способу решения поставленных задач и практической значимости полностью соответствует требованиям пункта 9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к научным исследованиям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.8. Травматология и ортопедия (медицинские науки).

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры военной травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, протокол заседания №3 от 08 ноября 2023 года

Начальник кафедры (начальник клиники) военной травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации – главный травматолог Министерства обороны Российской Федерации
заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук профессор

Хоминец Владимир Васильевич

Подпись профессора Хоминца Владимира Васильевича заверяю:

Начальник отдела кадров федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
майор



П.Миличенко

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6,
тел.: 8 (812) 292-32-01, 8 (812) 542-62-28,
e-mail: vmeda-nio@mil.ru,
официальный web-сайт: <https://www.vmeda.org>