

## **ОТЗЫВ**

**Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Паршикова М.В. на диссертацию Рождественского Андрея Александровича «ЗАМЕЩЕНИЕ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ БИОАКТИВНЫМИ КОМБИНИРОВАННЫМИ ФОСФАТ-СИЛИКАТНЫМИ ИМПЛАНТАТАМИ (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.8. – травматология и ортопедия**

### **Актуальность исследования**

Одним из востребованных направлений современной травматологии и ортопедии является разработка и получение материалов для заполнения костных дефектов, возникающих в результате травм, заболеваний и хирургических вмешательств. Развитие регенераторной медицины, как отдельного направления позволит более создавать новые тканеинженерные конструкции для развития костной ткани и прицельно изучать особенности их влияния на процессы остеогенеза. Анализируя данные литературных источников одним из перспективных вариантов развития является разработка биоактивных имплантатов с различным ионным составом, который, в процессе своей элиминации будет стимулировать процессы формирования костной ткани.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Научная новизна представленной диссертационной работы очевидна, соискателем изучались процессы формирования костной ткани при использовании биоактивных имплантатов.

Для проведения эксперимента был разработан, апробирован и запатентован оригинальный способ моделирования посттравматического ограниченного компрессионного костного дефекта (патент РФ № 20802431 от 28.08.2023 г.).

Были изготовлены три вида оригинальных гранулированных имплантатов с различными массовыми соотношениями фосфатов и силикатов кальция, изучены их физико-химические свойства, а также их влияние на остеогенез в зоне костного дефекта (патент РФ №2785143 от 05.12.2022 г.). При этом было доказано, что имплантат с соотношением фосфатов и силикатов кальция 60/40 масс.% демонстрирует лучший остеоиндуктивный эффект и является оптимальным для замещения дефектов костной ткани в области дистального метаэпифиза бедренной кости.

В ходе исследования выявлены высокие корреляционные связи между динамикой рентгенологических показателей плотности костного регенерата и стадийностью накопления в нем ионов кальция, фосфора и кремния.

С помощью морфометрического исследования определены показатели фрактальности, лакунарности и площади новообразованной костной ткани при замещении костного дефекта биокерамическими имплантатами с различными массовыми соотношениями гидроксиапатита и волластонита и последующим анализом результатов и выбором оптимального имплантата для замещения костного дефекта.

### **Обоснованность научных положений и выводов**

Достоверность основных положений и выводов диссертации Рождественского А.А. основано на данных, полученных в результате проведенного экспериментального исследования.

На первом этапе диссертационного исследования соискателем были разработаны имплантаты, содержащие в своем составе различное содержание фосфатов и силикатов кальция и, впоследствии, изучены их основные физико-химические свойства. Полученные данные (плотность, пористость, микротвердость) позволили использовать разработанный материал для замещения костных дефектов. Вторым этапом исследования был проведен эксперимент *in vivo* с целью изучения влияния разработанного материала на

процессы формирования костной ткани, а также определения оптимального соотношения фосфатов и силикатов кальция в структуре имплантата.

Материалом для рентгенологических, гистологических и микроскопических исследований при выполнении экспериментальной части исследования был фрагмент бедренной кости животного, изучаемый на 30-е, 60-е и 90-е сутки после операции.

Для сравнительной оценки эффективности биоактивных имплантов было сформировано 4 группы животных (по 24 животных в каждой группе), которым выполнялось оперативное вмешательство. В 1 группе зона сформированного костного дефекта оставалась не заполненной, во 2, 3 и 4 группе в зону метафизарного дефекта были помещены фосфат-силикатные гранулы с соотношением фосфатов и силикатов кальция 60/40, 50/50, 40/60 масс.% соответственно.

Для рентгенологической оценки в ходе выполнения эксперимента проводилось МСКТ исследование. Первое выполнялось через 7 суток после оперативного вмешательства. Во время этого исследования оценивался сформированный дефект костной ткани и расположение биоактивного вещества в его полости. Повторные исследования выполнялись при выведении животного из эксперимента на 30-е, 60-е, 90-е сутки для оценки структуры новообразованной ткани и ее денситометрической плотности в зоне метафизарного костного дефекта.

Для выполнения гистологического исследования использовались фрагменты дистального метаэпифиза бедренной кости, которые окрашивали по Ван-Гизону, а также гематоксилином и эозином и исследовали под микроскопом «XSZ 158T» (Acom, Китай), после чего подвергали морфометрическому анализу при помощи программы ImageJ (NIH, США).

Анализ элементного состава ткани области замещаемого костного дефекта, выполнялся методом растровой электронной микроскопии с энергодисперсионным анализом (РЭМ – ЭДА) на растровом электронном микроскопе «JSM-5700», оснащенный рентгеновским энергодисперсионным спектрометром «JED-2300» (JEOL, Япония).

По результатам проведенных рентгенологических, гистологических и микроскопических исследований было доказано, что применение имплантатов, содержащих в своем составе фосфаты и силикаты кальция позволяет стимулировать процессы формирования костной ткани. Наилучшие результаты были достигнуты в группе №2, где в зону сформированного метафизарного костного дефекты были имплантированы гранулы с соотношением фосфатов и силикатов кальция 60/40 масс% соответственно.

Выводы и положения на защиту представлены аргументированно и научно обоснованы, научная новизна не вызывает сомнений. Статистическая обработка полученных данных проведенная качественно и с высоким уровнем достоверности результатов. Это позволяет считать, что результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования подтверждены и в перспективе могут быть применены в клинической практике.

#### **Внедрение результатов исследования. Опубликование основных результатов в печати**

По теме диссертационного исследования опубликовано 16 научных работ, из них 3 - в журналах из списка ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, получено 2 патента РФ на изобретения, 2 свидетельства о регистрации баз данных, сделано 17 докладов на

конференциях различного уровня, из них: 8 – всероссийские конференции и 4 - международные. Таким образом, результаты проведенного диссертантом исследования, а также основные положения и выводы доведены до научной общественности.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация стилистически выдержана, написана научным языком, традиционно оформлена. Она состоит из введения; обзора литературы; главы, отражающей материал и методы исследования; 3-х глав с результатами собственных исследований; заключения; выводов и списка литературы и 4-х приложений. Список литературы состоит из 194 источников, в том числе содержит 146 библиографических ссылок на публикации зарубежных авторов. Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 таблицами и 64 рисунками.

Во введении обосновывается актуальность работы, автором определены цели и задачи исследования, представлена научная новизна исследования. Автором сформированы основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе (обзор литературы) приводятся данные статей и обзоров за последние года, посвященные применению различных материалов для замещения костных дефектов. Автором уделяется внимание на важность влияния микроэлементов на процессы формирования костной ткани.

Во второй главе описан дизайн проведенного исследования, а также материалы и методы. Представленные методы исследования соответствуют задачам.

В третьей главе описывается процесс получения гранулированных имплантатов, результаты дисперсионного состава, морфологии гранул, а также данные физических свойств полученных материалов.

В четвертой главе описывается оригинальный способ получения стандартизированного метафизарного костного дефекта. Приводится оценка клинических изменений, лабораторных показателей и результаты внутригрупповых исследований. В каждой из групп оценивали структуру ткани, заполняющей метафизарный дефект, плотность новообразованной ткани, распределение микроэлементов в структуре ткани, а также результаты гистологических исследований с морфометрическим анализом.

В пятой главе приводятся результаты межгрупповых сравнений. Автором оцениваются данные лабораторных исследований, денситометрическая плотность новообразованной ткани, количество микроэлементов в структуре ткани, выявляются корреляционные связи между плотностью новообразованной тканью и количеством микроэлементов в ее составе и сравниваются результаты морфометрических исследований.

В заключении проводится обобщающий анализ проведенного исследования, подводится итог выполненной научной работы. Выводы логично вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам.

### **Заключение**

Диссертационная работа Рождественского Андрея Александровича «ЗАМЕЩЕНИЕ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ БИОАКТИВНЫМИ КОМБИНИРОВАННЫМИ ФОСФАТ-СИЛИКАТНЫМИ ИМПЛАНТАТАМИ (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.8. – травматология и ортопедия, является законченной квалификационной работой, в которой на основании выполненных авторами исследований решена важная научно - практическая задача – улучшение процессов

регенерации костной ткани путем использования биоактивных имплантатов с варьируемым содержанием фосфатов и силикатов кальция в своей структуре.

Диссертационная работа Рождественского А.А. выполнена на современном научно-методическом уровне. По своей актуальности, научной и практической значимости, объему проведенных исследований, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов соответствует требованиям ВАК Министерства образования и науки РФ (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление правительства РФ «842 от 24.09.2013 г., ред. Постановления правительства РФ №335 от 21.04.2016)), предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.8. – травматология и ортопедия.

**Официальной оппонент:**

**Доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Паршиков Михаил Викторович**

**Докторская диссертация защищена по специальности 3.1.8. – травматология и ортопедия (медицинские науки)**

**Подпись д.м.н., профессора Паршикова М.В. заверяю**



**Проректор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, член-корреспондент РАН, профессор Ярыгин Н.В.**

«26» ноября 2024 г.