

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженного работника высшей школы РФ, член-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Байрикова Ивана Михайловича по диссертации Носова Евгения Васильевича на тему: **«Экспериментально-морфологическое обоснование применения изделий из наноструктурированного титана для оптимизации репаративного остеогенеза нижней челюсти»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальностям 1.5.22. Клеточная биология, 3.1.7. Стоматология.

Актуальность выполненного исследования

Вопросы лечения больных с переломами костей лицевого скелета продолжают оставаться чрезвычайно актуальными и значимыми для российских и зарубежных исследователей. В опубликованных многочисленных работах показано, что одним из важнейших факторов, обеспечивающим успех лечения пациентов с переломами костей лицевого скелета, является адекватная иммобилизация отломков, предполагающая жесткую фиксацию сломанных костей с помощью предложенных авторами различных способов, материалов, устройств и методик. В этом ключе диссертационное исследование Носова Евгения Васильевича является актуальным и логическим продолжением многочисленных научных исследований ведущих кафедральных коллективов страны.

Данные отечественных и зарубежных исследователей свидетельствуют о росте за последнее десятилетие частоты и тяжести повреждений челюстно-лицевой области у взрослого и детского населения, при этом переломы нижнечелюстной кости чаще диагностируются у лиц трудоспособного возраста, приводят к временной или стойкой утрате трудоспособности, требуют существенных финансовых затрат на лечение в специализированных отделениях.

Несмотря на постоянное совершенствование методов комплексного лечения больных с челюстно-лицевой травмой, до настоящего времени сохраняется высокий риск развития достаточно разнообразных инфекционно-воспалительных осложнений переломов челюстных костей: от воспалительных инфильтратов, лимфаденитов, посттравматического остеомиелита, локального нагноения мягких тканей, прилежающих к нижней челюсти, до распространенных гнойно-некротических процессов в

околочелюстных и шейных клетчаточных пространствах, включая переднее и заднее средостение, представляющих серьезную угрозу здоровью и жизни пострадавших.

Все вышеизложенное подтверждает высокую социальную, медицинскую и экономическую значимость данного диссертационного исследования.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационное исследование выполнено по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России в соответствии с государственным заданием «Разработка и исследование медицинских изделий нового поколения из высокопрочных наноструктурированных материалов». Номер государственной регистрации НИОКТР – № 121032400027-4.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность и обоснованность научных положений, полученных результатов и выводов подтверждается использованием диссертантом стандартизированных методик проведения испытаний на современном оборудовании, корректным применением основополагающих положений клеточной биологии и стоматологии. Она достигнута результатами исследований *in vivo* опытных имплантов в виде пластин и винтов из ультрамелкозернистого наноструктурированного титана, скрепляющих отломки поломанной челюсти, продемонстрировавшими более высокие механические свойства и скорость остеоинтеграции данных пластин и винтов в сравнении с аналогичными серийно изготавливаемыми медицинскими изделиями ООО «Конмет».

Фактический материал представлен проведенным аналитическим анализом результатов экспериментальных исследований, выполненных на 65 кроликах самцах породы Шиншилла массой 2-3 кг.

В 1-ой серии (25 животных) кроликам создавалась экспериментальная модель открытого перелома нижней челюсти с фиксацией отломков с помощью мини-пластины и 4 мини-винтов из ультрамелкозернистого титана марки Grade-4, изготовленных методом РКУП-Конформ.

Во 2-ой серии (25 животных) фиксация отломков осуществлялась стандартными мини-пластинами и 4 мини-винтами ООО «Конмет» (ПУ от 08.12.2009 №ФСР 2009/06261).

Контролем служили 15 кроликов, у которых фиксация фрагментов поломанной нижней челюсти не проводилась.

Животных путем ингаляции летальной дозы эфира последовательно выводили из опыта на 7, 14, 21, 28, 40 сутки после операции- по 5 животных в каждой опытной серии и по 3 кролика в группе контроля. У всех кроликов экстирпировалась нижняя челюсть вместе с окружающими ее мягкими тканями. Образцы имплантата- кость и мягкие ткани вырезались из нижнечелюстной кости для последующей оценки морфофункциональных изменений в условиях заживления раневого повреждения нижнечелюстной кости.

Оценка заживления перелома челюсти у каждого экспериментального животного осуществлялась после визуального осмотра экстирпированной нижнечелюстной кости. Для изучения процессов биосовместимости и остеоинтеграции данных изделий биоптаты из зоны кость-титан подвергнуты однотипной гистологической обработке на светооптическом и электронно-микроскопическом уровнях. Электронно-микроскопические исследования выполнялись на сканирующем электронном микроскопе TESCAN MIRA LMU (Чехия) в центре микроскопии и микробиологии для выявления и поддержки одарённых детей «Гагарин» (Оренбург). Исследования с помощью лазерного электронного конфокального микроскопа Lext OLS 4000 (Olympus, Япония) проводились при различном увеличении в Тольяттинском государственном университете (НИИ Прогрессивных технологий, директор Мерсон Д.Л.). Рентгенограммы нижней челюсти на радиовизиографе Xgenus digital, De Gotzen S.r.l. (Италия) выполнялись на базе клиники ООО «Доктор» и ООО «Авиценна Дент» (Оренбург).

Для идентификация клеток с признаками апоптоза применялись реакции с моноклональными антителами: на определение экспрессии проапоптотического белка протеина p53, антиапоптотического белка bcl-2. Оценивалась экспрессия протеина Ki67, и протеолитического фермента caspase 3. Исследование проводилось на серийных парафиновых срезах.

Морфометрические исследования осуществлялись на гистопрепаратах с использованием исследовательского цифрового микроскопа Levenhuk D870T и цифровой камеры (Levenhuk Digital Camera, 8.0 Мпикс., USA) с программой «Измерение размеров» TourView (Levenhuk, USA).

Статистическая обработка материала осуществлялась с применением программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Носова Евгения Васильевича написана в классическом стиле на 123 страницах компьютерного текста. Текст иллюстрирован 10 таблицами и 35 рисунками.

Работа состоит из введения, четырех глав: клинико-морфологические аспекты репаративного остеогенеза челюстных костей (обзор литературы); материалы и методы исследования; результаты собственных исследований о свойствах и применении наноструктурированных изделий; экспериментально-морфологическое обоснование применения изделий из наноструктурированного титана (обсуждение полученных результатов); практических рекомендаций; списка сокращений и обозначений; списка литературы.

Диссертантом создана и использована экспериментальная модель перелома нижней челюсти, отломки которой были скреплены мини-пластинами и мини-винтами. Данная модель позволила изучить с помощью гистологических, иммуногистохимических, электронно-микроскопических и лучевых методов исследования тонкие морфофункциональные характеристики тканевых структур в зоне контакта со сломанной нижнечелюстной костью мини-пластинами и мини-винтами, изготовленных из ультрамелкозернистого титана марки Grade-4 в сравнении с аналогичными изделиями фирмы Конмет, а также молекулярные механизмы интеграции. Объем экспериментальных исследований вполне достаточен для получения достоверной информации и формулирования обоснованных выводов.

На основании анализа данных литературы, включающей 106 источника на русском и 162 на иностранных языках, и собственных исследований изучены закономерности процесса регенерационного остеогенеза и ультраструктурной остеоинтеграции в линии экспериментального перелома нижней челюсти у животных. Выполненное исследование является весьма актуальным для современной гистологии, клеточной биологии, биотехнологии и челюстно-лицевой хирургии.

В настоящее время одним из наиболее перспективных металлов в качестве материала для изготовления имплантов различного назначения является технически чистый титан, обладающий низкой плотностью и отличными показателями биосовместимости. Титановый остеосинтез в настоящее время стал золотым стандартом лечения пациентов с переломами костей лица, его применение обеспечивает адекватную стабильность сломанных фрагментов кости после их репозиции и последующего закрепления отломков мини-пластинами и мини-винтами.

Вместе с тем прочностные характеристики чистого титана значительно уступают аналогичным показателям титановых сплавов, что ограничивает его применение в клинике. Легирование титана ванадием и алюминием повысило механические характеристики титановых сплавов, но использование таких сплавов, по данным приведенных в обзорных публикациях [Barzi G. et al. 2022] может приводить к

нежелательным последствиям в виде токсического воздействия на организм человека, серьезным проблемам ремоделирования кости [Niu J et al. 2013; Ding W.2016]. Сообщается о присутствии частиц титана в окружающих тканях [Jorgenson DS et al. 1997, Opris H et al. .2021, Armencea et al. 2019]. Высокий модуль упругости вызывает экранирование напряжения подлежащей кости [Viljanen J et al.1995]. Имеются указания о потенциальной мутагенности титановых сплавов [Buijs GJ et al.2006]. Их применение ограничивают температурная чувствительность [Buijs GJ et al.2006], тактильное ощущение пластин и винтов под кожей [Gareb B et al. 2017], возможные ограничения роста скрепленной пластинами челюсти в детском возрасте [Yaremchuk MJ et al.1995], затруднение визуализации, а также ограничений проведения необходимой радиотерапии [Postlethwaite KR et al. 1989, Alpert B et al. 1996, Viljanen J et al.1995].

Согласно многочисленным данным литературы оптимальной формой интеграции имплантов в костную ткань считается остеоинтеграция- форма процесса непосредственного контакта с костной тканью без участия соединительной ткани.

Представленные диссертантом результаты оценки интеграционного потенциала медицинских изделий из ультрамелкозернистого титана марки Grade-4 базируются на анализе морфофункциональных характеристик тканевых структур, входящих в зону контакта мини-пластин и мини-винтов.

В проведенном исследовании диссертант представил не только динамику костно-раневого процесса при заживлении экспериментального перелома после закрепления отломков мини-пластинами и мини-шурупами, изготовленными из ультрамелкозернистого титана и пластинами фирмы ООО «Конмет», но и изучил процессы остеоинтеграции данных медицинских изделий с нижнечелюстной костью. Светооптическими исследованиями показано, что раневой процесс заживления челюсти характеризуется фазностью. Восстановление целостности поврежденной нижней челюсти после закрепления отломков происходит в результате пролиферации клеток камбиального слоя надкостницы и малодифференцированных мезенхимальных стромальных костномозговых клеток. Выявлен высокий пролиферативный и апоптотический потенциал остеобластов в зоне контакта как с наноструктурированными поверхностями титановых пластин и винтов, так и при использовании аналогичных изделий фирмы ООО «Конмет».

Оценка морфологических показателей клеток, находящихся в зоне изделий, изготовленных из наноструктурированного ультрамелкозернистого титана, в сравнении с изделиями ООО «Конмет» показала активность генов *ki67* и *bcl2* у остеобластов и эндотелиоцитов в зоне остеоинтеграции при применении фиксаторов из

ультрамелкозернистого титана, при этом данные процессы протекали на фоне угнетения антиапоптотических генов. Различия в данных сравнительных группах были значимыми ($p \leq 0,01$). Повышенные показатели апоптоза у остеобластов и эндотелиальных клеток свидетельствуют о нарушении цитодифференцировки указанных клеточных элементов. Этого не наблюдалось в группе животных, которым имплантировались винты из ультрамелкозернистого титана.

В ходе работы диссертантом экспериментально обоснована целесообразность использования молекулярно-генетических и ультраструктурных (сканирующая электронная микроскопия) критериев, позволяющих оценить закономерности репаративного остеогенеза при заживлении костных ран.

В целом диссертанту удалось установить характер пролиферативного и апоптотических потенциалов остеобластов в регенерате окружающим мини-пластину и мини-винт, показать увеличение соотношения числа камбиальных клеток с апоптотической доминантой в зоне контакта с ультрамелкозернистой поверхностью титанового винта по сравнению с титановым винтом фирмы ООО «Конмет».

Данная закономерность позволила прийти к заключению, что исследование и оценка про-и антиапоптотических показателей остеобластов и эндотелиоцитов являются важным прогностическим показателем особенностей течения процесса остеоинтеграции и, соответственно, критерием наличия или отсутствия воспалительных осложнений в ране, а также целесообразности использования в клинической медицине пластин и винтов, изготовленных из наноструктурированного ультрамелкозернистого титана, оказывающих при закреплении ими отломков нижней челюсти оптимизирующее влияние на репаративный остеогенез. Потенциал использования ультрамелкозернистого наноструктурированного титана позволит в будущем повысить качество медицинской помощи при лечении травматических повреждений костей челюстно-лицевой области.

В порядке обсуждения работы хотелось бы задать вопрос: Какое влияние оказывают исследованные автором титановые медицинские изделия, изготовленные из наноструктурированного ультрамелкозернистого титана марки Grade-4, на ткани парадонта и гистоструктуры слизистой оболочки ротовой полости?

Проведенные диссертантом экспериментально-морфологические исследования положены в основу двух патентов на полезные модели: «Мини-пластина из наноструктурированного титана для остеосинтеза нижней челюсти» (№175 248 от 06.06.2017), «Мини-пластина для остеосинтеза нижней челюсти» (№ 214 691 от 10.11.2022) и патента на изобретение «Новый способ стимуляции репаративного

остеогенеза при использовании изделий из наноструктурированного титана у животных» (№2706 033 от 19.11.2018).

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат представлен на 30 страницах компьютерного текста и полностью соответствует основным положениям диссертационной работы.

Всего по теме диссертации опубликовано опубликовано 35 научных работ, из них 10 работ в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, 2 работы входят в международные базы цитирования Web of Science и Scopus, 25 - в прочие издания, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук или ученой степени доктора наук. Получен патент один патент на изобретение и два патента на полезную модель.

Заключение

По актуальности, новизне, методическому и теоретическому уровням, а также достоверности результатов и их реальному вкладу в науку диссертация Носова Евгения Васильевича на тему: «Экспериментально-морфологическое обоснование применения изделий из наноструктурированного титана для оптимизации репаративного остеогенеза нижней челюсти » полностью соответствует требованиям п.п. 9 - 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. постановления Правительства РФ от 25.01.2024 № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Носов Евгений Васильевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22 Клеточная биология, 3.1.7. Стоматология.

Официальный оппонент,
зав. кафедрой челюстно-
лицевой хирургии и стоматологии

Заслуженный работник высшей школы

Российской Федерации, член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Иван Михайлович Байриков

Подпись официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, Байрикова
Ивана Михайловича заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор О.В. Борисова

14 января 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; +7 (846) 374-10-03; info@samsmu.ru