

ОТЗЫВ

официального оппонента руководителя отдела термических поражений государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе» доктора медицинских наук профессора Зиновьева Евгения Владимировича на диссертационную работу Кочкаровой З.М. «Влияние лекарственного ультрафонофореза на репаративную регенерацию челюстных костей в эксперименте», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Актуальность избранной темы исследования. Науке известны вещества, обладающие способностью тормозить ферментативный распад белковых веществ, известно благоприятное действие высокомолекулярных препаратов гиалуроновой кислоты на регенерацию кости при переломе, на заживление ран, в терапии остеоартрита. Не менее перспективным направлением регенеративной медицины является применение физических факторов для оптимизации костной регенерации. Определенный интерес представляют данные о регенерационном эндооссальном остеогистогенезе под действием ультразвука с лекарственным веществом, при котором не образуется провизорная костная ткань, требующая дальнейшей ремоделяции, что существенно оптимизирует восстановление кости.

При использовании различных методик воздействия малыми дозами ультразвука на заживление костной ткани в эксперименте установлено, что ультразвуковые колебания, за счет акустического давления, способствуют усилению проницаемости клеточных мембран и процессов диффузии, приводят к повышению абсорбционных свойств тканей и к более интенсивному перемещению лекарственных веществ из контактной среды.

Методика ультрафонофореза, при которой в качестве контактной среды применяют лекарственные вещества, значительно расширяет возможности

каждого метода в отдельности, поскольку лечебное воздействие одномоментно осуществляется двумя факторами - ультразвуковой волной и введенным с ее помощью веществом, под действием которых улучшается обмен веществ, усиливается репарация. Однако влияние гиалуроновой кислоты и ультразвука на процессы регенерации костной ткани не изучены в полной мере, что является основанием для углубленного изучения различных стадий репаративного остеогенеза в условиях стимуляции регенерации ультрафонофорезом с гиалуроновой кислотой. С учетом перечисленного, диссертационное исследование, проведенное З.М. Кочкаровой, представляется актуальным и оригинальным научным изысканием.

Степень достоверности и новизны результатов исследований обосновывается использованием современных и информативных методов исследования, вполне адекватных поставленной цели и задачам.

Достоверность проведенного исследования определяется формированием достаточного количества экспериментальных наблюдений на различных животных - крысах ($n=30$), кроликах ($n=54$) и овцах ($n=12$), наличием групп сравнения, использованием современных методов диагностики, гистологического, иммуногистохимического и морфологического исследований, методов экспериментального моделирования с обработкой полученных результатов высокоинформативными методами статистического анализа. В работе имеется достаточное количество рентгенограмм, таблиц, микрофотографий гистологических и иммуногистохимических препаратов.

Результаты исследования, проведенного Кочкаровой З.М., являются достоверными, что подтверждается сравнительной оценкой полученного материала диссертации с данными зарубежных и российских исследований, а также публикацией основных положений диссертационной работы в высоко цитируемых рецензируемых изданиях и широким обсуждением на представительных научных - Российских, международных научно-практических конференциях и форумах.

В представленной диссертационной работе использован комплекс специальных методов исследования, основанный на принципах доказательной медицины, отвечающих основным положениям паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Объект исследования – костная ткань челюстей экспериментальных животные (крысы, кролики, овцы). Предмет исследования – механизмы развития и исходы остеорепарации на экспериментальных моделях перелома нижней челюсти, периимплантита, хронического генерализованного пародонтита при воздействии ультрафонофореза с гиалуроновой кислотой. Область исследования – механизмы саногенеза, предотвращающие повреждающее действие патогенного агента на организм, изучение причин и особенностей взаимной трансформации саногенетических и патогенетических механизмов. Отрасль науки – медицинские науки.

Новизна результатов диссертационного исследования определяется тем, что автором разработана целая линейка новых экспериментальных моделей, включая модель перелома нижней челюсти экспериментального животного и модель периимплантита, а также способ определения интенсивности воспалительно-деструктивных изменений пародонтальных тканей при пародонтите и способ оптимизации репаративного остеогенеза. Все разработанные модели и способы охраноспособны, автором получены соответствующие патенты на изобретение.

Также в условиях ультрафонофореза с гидрокортизоном в позднем посттравматическом периоде автором впервые выявлены новые особенности течения репаративной регенерации костной ткани при переломе челюсти.

Установлено ускорение репаративной регенерации костной ткани в периимплантатом дефекте костной ткани, замещенном двухфазной смесью из 60% гидроксиапатита кальция и 40% β -трикальцийфосфата с активатором склейки гранул Bio Linke под воздействием ультрафонофореза с гиалуроновой кислотой.

Впервые установлено, что при нарастании тяжести воспалительного процесса в тканях пародонта главными видами рассасывания костной ткани альвеолярного отростка являются онкоз, как форма клеточной гибели, при которой не происходит активации генетически детерминированного механизма саморазрушения клетки, а наоборот, инспирируются резорбционные процессы с участием макрофагов в виде тотального лизиса остеоцитов и гистиоцитов.

На основании вышеизложенного следует сделать вывод, что научное исследование проведено в полном объеме с анализом достаточного количества материала, сформулированные основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации не вызывают сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации подтверждается достаточным объёмом выполненных экспериментальных исследований, использованием широкого спектра современных методов исследования, статистической обработкой полученных данных, наличием необходимого количества отечественных и зарубежных литературных источников.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом, одобренным решением этического комитета, с соблюдением правил доказательной медицины, с использованием экспериментальные, опытно-конструкторских, лабораторных, морфологических, гистологических, иммуногистохимических, рентгенологических и статистических методов исследования.

Основные данные диссертации представлены в виде фотографий, таблиц и иллюстраций. Полученные в результате исследования материалы не вызывают сомнений в обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в работе.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Диссертация З.М.Кочкаровой, несомненно, будет представлять значительный интерес для специалистов, углубленно исследующих механизм

и современные возможности стимулирования регенераторных способностей имплантируемых костнозамещающих материалов для восстановления утраченных зон кости.

Все полученные диссертантом результаты актуальны и имеют практическое значение. Установлено, что репаративная регенерация кости при применении гидроксиапатита и трикальцийфосфата под воздействием ультрафонофореза с гиалуроновой кислотой протекала интенсивнее и с меньшим количеством осложнений, поэтому данная методика может быть рекомендована для применения в клинике при устранении послеоперационных дефектов костной ткани челюсти.

Установлено, что при переломе нижней челюсти следует добиваться фиксации репозированных отломков кости в сроки до 20-х суток, на стадии дифференцировки клеток, поскольку более поздняя репозиция или дополнительное хирургическое вмешательство приводит к нарушению ангио- и остеогенеза в регенерате.

Также установлено, что без стимуляции репаративного остеогенеза динамика процесса минерализации регенерата снижается по мере прогрессирования заживления перелома кости, при ультрафонофорезе с гиалуроновой кислотой отмечено усиленное накопление кальция в очаге поражения в сроки 30-х суток - на стадии формирования первичного остеона.

Полученные данные позволили диссертанту сделать ряд практических рекомендаций, существенно расширяющих диапазон применения полученных теоретических выводов, что имеет важное значение для науки и практики.

Оценка содержания диссертации

Диссертационное исследование состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и приложений.

Введение дает полное и достаточно информативное представление об актуальности рецензируемой работы. В нем четко сформулирована цель и подробно расписаны задачи исследования, наглядно представлена научная новизна, имеются развернутые данные о ценности работы для фундаментальной науки и ее практической значимости.

В целом, ознакомившись с введением, можно заключить, что автором аргументировано и грамотно сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, приведены основные положения, выносимые на защиту, отмечен личный вклад и апробация результатов исследования.

В главе «Обзор литературы» проведен анализ имеющихся литературных источников по исследуемой проблеме углубленного изучения различных стадий репаративного остеогенеза челюстных костей в условиях стимуляции регенерации различными способами. Детально раскрыты вопросы клеточной организации костной ткани и существующих возможностей медицины по оптимизации остеорепарации с помощью современных технологий.

Описаны причины неудач при стимулировании репаративной регенерации с использованием костно-пластических материалов и факторов роста. Проанализированы современные взгляды на роль волновых и медикаментозных средств терапии в процессе остеогенеза, подробно освещены перспективы, недостатки и нерешенные вопросы.

В главе «Материалы и методы исследования» диссертант описывает используемые материалы и методы исследования, дает краткую характеристику объектов и субъектов экспериментальной и лабораторной части исследования. Методы исследования, использованные автором, вполне современные, информативны и в комплексе позволяют решить поставленные задачи. В последующих главах автор приводит результаты собственных исследований, где последовательно дает гистологическую и иммуногистохимическую оценку репаративной регенерации в условиях лекарственного ультрафонофореза при моделировании перелома нижней

челюсти, при экспериментальном периимплантите и при хроническом генерализованном пародонтите.

В заключении автор обобщает полученные данные и проводит их интерпретацию с позиции новых сведений о механизмах репаративного остеогенеза под воздействием ультрафонофореза с гиалуроновой кислотой, оценивая их применимость в практическом здравоохранении для повышения эффективности послеоперационного восстановления костной ткани челюстных костей. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и поставленным задачам исследования, они обоснованы и аргументированы.

Степень завершённости исследования в целом, качество оформления диссертации. Диссертация построена по традиционной схеме, изложена на 171 странице компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, который включает 210 источников, из них 114 отечественных и 106 иностранных авторов.

Диссертация иллюстрирована 42 рисунками и микрофотографиями, содержит 20 таблиц. Основные положения диссертации, выносимые на защиту — всего четыре, соответствуют сформулированным пяти выводам и пяти практическим рекомендациям.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в практической работе, как частных, так и государственных лечебных учреждений г. Ставрополя. Полученные в ходе диссертационного исследования результаты легли в основу материалов, внедренных в учебный процесс на кафедрах гистологии, стоматологии, хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, патологической физиологии ФГБОУ ВО

«Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

Качество и количество научных публикаций соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на научно-практических конференциях, симпозиумах и форумах различного уровня: местных, региональных, всероссийских и международных, включая научно-практическую конференцию с международным участием «Неделя вузовской науки. Взгляд в будущее» (Москва, 20-22.09.2018), VI открытую международную научно-практическую конференцию «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Москва, 22-25.11.2019), конференции молодых ученых «Фундаментальная медицина» (Ставрополь, 16-18.09.2019), IV Международный конгресс по дентальной имплантологии (Минск, 5-6.03.2020), Международной научно-практической конференции «День высокой стоматологии в Республике Беларусь-2020» (Минск, 3-4.04.2020 в формате видеоконференции).

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, все – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним, включая 4 патента на изобретение. Общий объем публикаций составил 13 печатных листов.

Автореферат диссертации составлен с соблюдением всех установленных требований и даёт полное представление о сути выполненной научной работы и соответствует основным положениям диссертации.

Отрицательная сторона работы. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В тексте имеются отдельные стилистические неточности, опечатки, несогласованные и сложные по восприятию предложения, отмечается некоторая перегруженность списка литературы. Выявленные недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования. Вместе с тем, диссертационная работа Кочкаровой З.М. вызвала несколько вопросов.

1. Насколько обоснованным кажется Вам использование предлагаемой методики в условиях воспаления тканей пародонта?
2. В чем с точки зрения патологической физиологии заключается эффективность воздействия ультрафонофореза с гиалуроновой кислотой при переломе нижней челюсти?

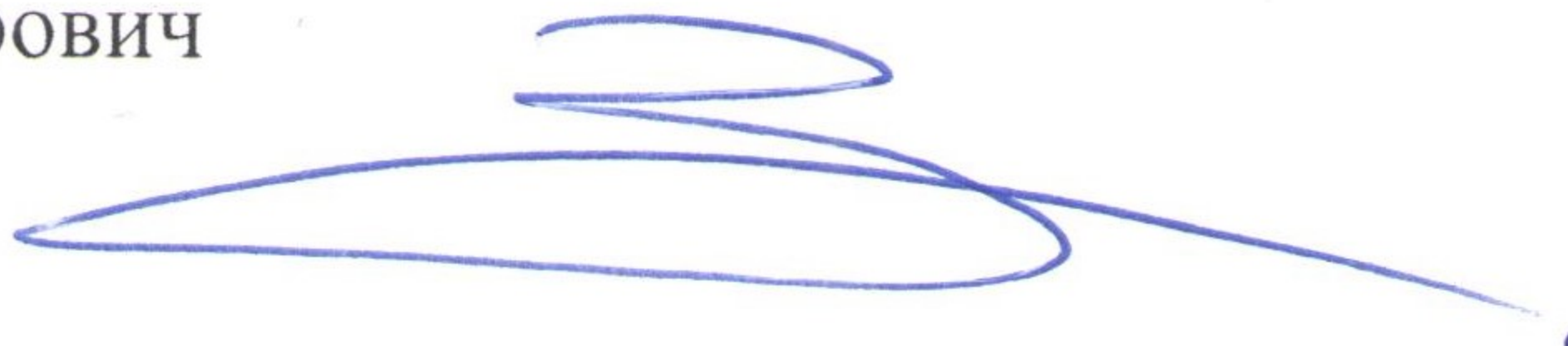
Заключение

Диссертационная работа Кочкаровой Зухры Магомедовны «Влияние лекарственного ультрафонофореза на репаративную регенерацию челюстных костей в эксперименте», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной лично автором. Диссертация содержит новое решение актуальной научной задачи по установлению механизмов репаративного остеогенеза под воздействием ультрафонофореза с гиалуроновой кислотой для повышения эффективности послеоперационного восстановления костной ткани челюстных костей, что имеет существенное значение для патологической физиологии и медицины в целом.

Диссертация Кочкаровой З.М. по своей форме, использованным методам исследования, научному содержанию, актуальности изучаемой проблемы полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения учёных степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 28 августа 2017 г. №1024), в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Кочкарова З.М., безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

Руководитель отдела термических поражений
ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт скорой помощи им. И.И.Джанелидзе»
доктор медицинских наук профессор
Зиновьев Евгений Владимирович
31.10.2022 г.



Подпись профессора Зиновьева Е.В. заверяю:

Ученый секретарь
ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт скорой помощи им. И.И.Джанелидзе»
доктор медицинских наук профессор



Вербицкий В.Г.

31.10.2022 г.

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Кочкаровой Зухры Магомедовны на тему: «Влияние лекарственного ультрафонофореза на репаративную регенерацию челюстных костей в эксперименте» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), представленной для защиты в Диссертационный совет 21.2.014.02, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодарский край, г.Краснодар, улица Митрофана Седина, дом 4, (861)2625018; <http://www.ksma.ru>)

№	Фамилия Имя Отчество рецензента	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей научных работников, № свидетельства)	Учёное звание	Шифр специальности (отрасли науки) в диссертационном совете (с указанием отраслей; соответствующего периода; отраслей и сфер деятельности)
1	2	3	4	5	6	7
1	Зиновьев Евгений Владимирович	1976 Российская Федерация	Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», г.Санкт-Петербург, отдел термических поражений, руководитель отдела	Доктор медицинских наук 14.01.17 – хирургия ДДН №011383	Профессор по кафедре госпитальной хирургии	3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Данные о научной деятельности по заявленной научной специальности за 5 лет, предшествующих дате подачи ходатайств организации:

а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах	1. Ivanova L.A. Crystal and supramolecular structure of bacterial cellulose hydrolyzed by cellobiohydrolase from <i>scytalidium candidum</i> 3c: a basis for development of biodegradable wound dressings / Ivanova L.A., Eneyskaya E.V., Burdakov V.S., Verlov N.A., Kopitsa G.P., Kulminskaya A.A., Ustinovich K.B., Baranchikov A.Y., Khamova T.V., Gorshkova Y.E.,
--	--

данных Web of Science и Scopus, а также в специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, AgriS, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.	Tsvigun N.V., Zinovev E.V., Asadulaev M.S., Fedyk A.M., Shabunin A.S. // Materials. 2020. Т. 13. № 9. С. 2087. (импакт-фактор 3,057) 2. Maevskaia E.N. Influence of the introduced chitin nanofibrils on biomedical properties of chitosan-based materials / Maevskaia E.N., Shabunin A.S., Dresvyannina E.N., Dobrovol'skaya I.P., Yudin V.E., Smirnov G.P., Paneyah M.B., Fediuk A.M., Sushchinskii P.L., Zinoviev E.V., Morganti P. // Nanomaterials. 2020. Т. 10. № 5. С. 945. (импакт-фактор 4,324) 3. Костяков Д.В. Оценка эффективности совместного применения низкотемпературной плазмы атмосферного давления и частотно-модулированного сигнала электрического поля при лечении ран кожи / Костяков Д.В., Зиновьев Е.В., Солошенко В.В., Заворотный О.О., Попов А.А., Асадулаев М.С., Османов К.Ф. // Инновационная медицина Кубани. 2020. № 3 (19). С. 38-44. (импакт-фактор 0,644) 4. Королькова Т.Н. Изучение иммуногистохимических показателей в эпидермисе и дерме при применении средств для регенерации кожи / Королькова Т.Н., Калмыкова Н.В., Круглик Е.В., Зиновьев Е.В. // Клиническая дерматология и венерология. 2019. Т. 18. № 4. С. 460-468. (импакт-фактор 0,611)
б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, с указанием импакт-фактора журнала на основании данных библиографической базы данных научных публикаций российских учёных - Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ). (Указать выходные данные)	1. Зиновьев Е.В. Влияние частотно-модулированного сигнала электрического поля на анальгетическую активность ксилазина при полнослойных ранах кожи на фоне политравмы / Зиновьев Е.В., Попов А.А., Костяков Д.В., Асадулаев М.С., Арцимович И.В., Заворотный О.О. // Российские биомедицинские исследования. 2022. Т. 7. № 1. С. 27-31. (импакт-фактор 0,810) 2. Дерий Э.К. Методы определения площади раневой поверхности / Дерий Э.К., Зиновьев Е.В., Крайнюков П.Е., Костяков Д.В., Кокорин В.В., Хрускина Е.В., Бояринов Б.О. // Военно-медицинский журнал. 2022. Т. 343. № 3. С. 61-65. (импакт-фактор 0,606) 3. Туниманов П.Г. Возможность одномоментного выполнения комбинированной кожной пластики при установке синтетических имплантатов после трепанации черепа / Туниманов П.Г., Мануковский В.А., Зиновьев Е.В., Чечулов П.В., Костяков Д.В. // Нейрохирургия. 2021. Т. 23. № 3. С. 69-74. (импакт-фактор 0,211). 4. Крайнюков П.Е. Применение клеточных технологий в лечении ран различной этиологии / Крайнюков П.Е., Арцимович И.В., Зиновьев Е.В., Гостимский А.В., Костяков Д.В., Кокорин В.В., Вахаев Д.С. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2021. Т. 16. № 2. С. 132-137. (импакт-фактор 0,087) 5. Зиновьев Е.В. Экспериментальная оценка эффективности адипогенных мезенхимных

	стволовых клеток при полнослойных ранах кожи / Зиновьев Е.В., Арцимович И.В., Гостимский А.В., Асадулаев М.С., Виссарионов С.В., Мануковский В.А., Костяков Д.В., Пятаков С.Н. // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2021. Т. 9. № 2. С. 175-181. (импакт-фактор 0,129) 6. Зиновьев Е.В. Способ краниопластики при сложных дефектах костей черепа / Туниманов П.Г., Зиновьев Е.В., Солошенко В.В., Костяков Д.В., Тюликов К.В., Чечулов П.В., Беляев Д.А., Степанищев И.В., Карасенко П.П., Мануковский В.А. // Патент на изобретение RU 2715921 C1, 04.03.2020. Заявка № 2019127679 от 03.09.2019. 7. Зиновьев Е.В. Способ пластики кожи головы и твердой мозговой оболочки при глубоких ожогах свода черепа / Туниманов П.Г., Зиновьев Е.В., Солошенко В.В., Костяков Д.В., Тюликов К.В., Чечулов П.В., Беляев Д.А., Степанищев И.В., Карасенко П.П., Мануковский В.А. // Патент на изобретение 2720484 C1, 30.04.2020. Заявка № 2019127811 от 03.09.2019. 8. Зиновьев Е.В. Способ удаления титановой пластины при рубцовых и язвенных изменениях кожи головы / Туниманов П.Г., Зиновьев Е.В., Солошенко В.В., Костяков Д.В., Тюликов К.В., Чечулов П.В., Беляев Д.А., Степанищев И.В., Карасенко П.П., Мануковский В.А. // Патент на изобретение 2721875 C1, 25.05.2020. Заявка № 2019136556 от 13.11.2019. 9. Парфенов В.Е. Мультидисциплинарный подход к кожной пластике дефектов черепа, сформировавшихся после установки имплантатов / Парфенов В.Е., Зиновьев Е.В., Туниманов П.Г., Солошенко В.В., Аникин Ю.В., Костяков Д.В. // Нейрохирургия. 2019. Т. 21. № 3. С. 58-65. (импакт-фактор 0,211)
в) Общее число ссылок на публикации кандидата в члены диссертационного совета в РИНЦ	888
г) Участие с приглашёнными докладами на международных конференциях. (Указать тему доклада, а также название, дату и место проведения конференции)	-
д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной	1. Политравма / Зиновьев Е.В., Зиновьев С.В. и др. Руководство для врачей. Москва, 2022. Изд. ГЭОТАР_Медиа, Москва, ISBN: 978-5-9704-6527-1, 960 стр.

научной специальности. (Указать выходные данные, тираж).	2. Лазерная доплеровская флоуметрия в комбустиологии / Парфенов В.Е., Зиновьев Е.В., Юрова Ю.В., Крылов П.К., Вашетко Р.В., Барсукова И.М. Пособие для врачей / Санкт-Петербург, 2020. ISBN: 978-5-6042453-4-7
е) Препринты, размещённые в международных исследовательских сетях. (Указать электронный адрес размещения материалов)	нет

Официальный оппонент:
Руководитель отдела термических поражений
ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»
доктор медицинских наук профессор



Зиновьев Е.В.

Сведения верны. Подпись профессора Зиновьева Е.В. заверяю:
Ученый секретарь
ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»
доктор медицинских наук профессор



Вербицкий В.Г.

28.10.22