

Заключение диссертационного совета Д 001.022.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Федерального агентства научных организаций России по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от «19» декабря 2017 г. № 94

О присуждении Бозо Илье Ядигеровичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Разработка и применение ген-активированного остеопластического материала для замещения костных дефектов» по специальностям «03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология» и «14.01.14 – стоматология» принята к защите 10 октября 2017 г., протокол № 88 диссертационным советом Д 001.022.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» ФАНО по адресу: 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12 (утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Бозо Илье Ядигерович, 1989 года рождения.

В 2011 году соискатель окончил с отличием и золотой медалью факультет подготовки врачей для ракетных и сухопутных войск Федерального государственного военного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации по специальности «лечебное дело», в 2012 году – очную клиническую интернатуру на кафедре госпитальной хирургии, в 2014 году – очную клиническую ординатуру, в 2017 году – очную аспирантуру на кафедре челюстно-лицевой и пластической хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.

Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в настоящее время работает врачом челюстно-лицевым хирургом в отделении челюстно-лицевой хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России.

Диссертация выполнена на кафедре челюстно-лицевой и пластической хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

- 1) Деев Роман Вадимович, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- 2) Дробышев Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой челюстно-лицевой и пластической хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

- 1) Одинцова Ирина Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии с курсом эмбриологии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации;

2) Васильев Алексей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии имени А.А. Лимберга Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанным Сазоновым Сергеем Владимировичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, и Костиной Ириной Николаевной, доктором медицинских наук, доцентом, заведующей кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, и утвержденным Мандра Юлией Владимировной, доктором медицинских наук, профессором, исполняющей обязанности проректора, указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение фундаментальной и практической задачи, находящейся на стыке клеточной биологии, цитологии, гистологии и стоматологии, по оптимизации репаративного остеогенеза за счет разработанных ген-активированных материалов; исследование вносит существенный вклад в изучение регуляции репаративной регенерации костной ткани и возможностей влияния на нее посредством инструментов геннотерапевтического подхода, а также формирует условия для разработки и внедрения в клиническую практику нового класса медицинских изделий – ген-активированных материалов, эффективных для костной пластики. Тематика диссертации актуальна и соответствует паспортам заявленных специальностей.

Соискатель имеет 140 печатных работ, в том числе по теме диссертации 48 публикаций – 3 патента РФ на изобретение, 12 статей и 33 тезиса докладов – общим объемом 16,5 условных печатных листов, авторский вклад составил 80%, 12 статей по теме диссертации опубликованы в рецензируемых научных изданиях, из которых 4 в международных журналах, индексирующихся в Web of Science, 6 в журналах, включенных в список ВАК. Диссертация не содержит некорректных заимствований.

Наиболее значимые работы:

1. Bioceramics composed of octacalcium phosphate demonstrate enhanced biological behavior / V. S. Komlev, S. M. Barinov, I. I. Bozo [et al.] // ACS Appl Mater Interfaces. – 2014. – Vol. 6, № 19. – P. 16610-16620.

2. Ordinary and Activated Bone Grafts: Applied Classification and the Main Features / R. V. Deev, A. Y. Drobyshev, I. Y. Bozo [et al.] // Biomed Res Int. – 2015. – № 2015. – P. 365050.

3. 3D Printing of Octacalcium Phosphate Bone Substitutes / V. S. Komlev, V. K. Popov, A.V. Mironov [et al.] // Front Bioeng Biotechnol. – 2015. – № 3. – P. 81.

4. World's First Clinical Case of Gene-Activated Bone Substitute Application / I. Y. Bozo, R. V. Deev, A. Y. Drobyshev [et al.] // Case Reports in Dentistry. – 2016. – № 2016. – P. 8648949.

5. Тканеинженерный эквивалент кости: методологические основы создания и биологические свойства / Р. В. Деев, Н. В. Цупкина, И. Я. Бозо [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. VI, № 1. – С. 62-67.

6. Генные технологии в костной реконструкции / Р. В. Деев, И. Я. Бозо, А. Ю. Дробышев [и др.] // Пластическая хирургия и косметология. – 2013. – № 4. – С. 576-581.

7. Создание и оценка биологического действия ген-активированного остеопластического материала, несущего ген VEGF человека / Р. В. Деев, А.

Ю. Дробышев, И. Я. Бозо [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2013. – Т. VIII, № 3. – С. 78-85.

8. Эффективность ген-активированного остеопластического материала с плазмидными ДНК, содержащими ген VEGF, в замещении костных дефектов / Р. В. Деев, И. Я. Бозо, А. Ю. Дробышев [и др.] // Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2013. – Т. 23, № 4. – С. 355-358.

9. Эффективность ген-активированного остеопластического материала на основе октакальциевого фосфата и плазмидной ДНК с геном *veg*f в восполнении «критических» костных дефектов / И. Я. Бозо, Р. В. Деев, А. Ю. Дробышев [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2015. – №1. – С. 35-42.

10. Деев, Р. В. Обыкновенные и активированные остеопластические материалы // Р. В. Деев, А. Ю. Дробышев, И. Я. Бозо // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2015. – №1. – С. 51-69.

11. Сравнительная оценка биологической активности ген-активированных остеопластических материалов из октакальциевого фосфата и плазмидных ДНК, несущих гены *VEGF* и *SDF*: часть 1 – *in vitro* / И. Я. Бозо, К. Юрьева, А. Ю. Дробышев [и др.] // Гены и Клетки. – 2016. – Т. XI, №4. – С. 34-42.

12. Ген-активированный остеопластический материал на основе октакальциевого фосфата, допированный ионами магния / И. Я. Бозо, Р. В. Деев, М. Н. Журавлева // Материаловедение. – 2017. – №. 5. – С. 33-37.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Омеляненко Н.П., доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией соединительной ткани с группой клинической генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова»;
2. Чайлахяна Р.К., доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией стромальной регуляции иммунитета Федерального

государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

3. Литвиновой Л.С., доктора медицинских наук, заведующей лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»;
4. Блиновой М.И., кандидата биологических наук, ведущего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт цитологии» Российской академии наук;
5. Макаревича П.И., кандидата медицинских наук, заведующего лабораторией генно-клеточной терапии Института регенеративной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;
6. Сельского Натана Евсеевича, доктора медицинских наук, Лауреата премии Правительства Российской Федерации, профессора кафедры ортопедической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсами ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Все отзывы положительные, замечаний и вопросов не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием публикаций в соответствующей сфере исследований, широкой известностью своими достижениями в рассматриваемых областях медико-биологических наук.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея об оптимизации репаративного остеогенеза за счет стимуляции ангиогенеза; **предложена** оригинальная научная гипотеза о возможности положительного влияния на репаративную регенерацию костной ткани за счет повышения эндогенной продукции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A165) клетками в зоне костного дефекта под действием имплантированных ген-активированных материалов, содержащих плазмидную ДНК, несущую ген *VEGF*; **доказана** реализация механизма действия ген-активированных остеопластических материалов *in vitro* и *in vivo*, а также их перспективность в качестве нового класса медицинских изделий для костной пластики; **введены** новые представления об особенностях репаративного остеогенеза, индуцированного ген-активированными остеопластическими материалами, содержащими плазмидную ДНК, несущую ген *VEGF*; **сделаны заключения**, значимые для дальнейших исследований в области оптимизации репаративного остеогенеза и внедрения ген-активированных материалов в клиническую практику.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказано** положение о критической значимости ангиогенеза в обеспечении репаративного остеогенеза и возможности последовательной активизации указанных процессов в костном дефекте под влиянием ген-активированных остеопластических материалов, содержащих плазмидную ДНК, несущую ген *VEGF*, что может внести существенный вклад в детализацию механизмов генной и локальной регуляции репаративной регенерации костной ткани; **применительно к проблематике диссертации результативно** использован широкий спектр высокоточных, современных и оптимальных для решения поставленных задач методов: проточная цитофлуориметрия, полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ, флуориметрия, сканирующая электронная микроскопия, конусно-лучевая компьютерная томография, гистохимические, иммуногистохимические и гистоморфометрические исследования; **изложены** доказательства безопасности, биосовместимости разработанных ген-активированных остеопластических материалов,

реализации их специфического механизма действия *in vitro* и *in vivo* , а также **приведены** данные об изменении белок-синтетической функции клеток в виде повышения продукции белка VEGF-A165 под действием разработанных ген-активированных материалов *in vitro* и о тканевых реакциях после имплантации этих изделий в критические дефекты теменных костей кроликов; **изучены** особенности репаративного остеогенеза под влиянием имплантированных ген-активированных материалов и механизмы синергетического взаимодействия их компонентов: остеокондуктивного действия матриксов-носителей и остеоиндуктивного действия плазмидной ДНК, несущей ген *VEGF*; **получены сведения** о взаимосвязи ангио- и остеогенеза, обратной пропорциональности количественных показателей, характеризующих каждый из этих процессов, в случае оптимизации репаративного остеогенеза ген-активированными материалами; **раскрыты** особенности протекания репаративной регенерации костной ткани в условиях применения ген-активированных остеопластических материалов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

определены точки приложения оптимизирующих влияний для активизации репаративного остеогенеза; **разработаны прототипы** медицинских изделий нового класса – ген-активированных материалов, эффективных для костной пластики; **представлены** рекомендации по планированию клинических исследований для их дальнейшего внедрения в хирургическую практику; **предложено** использовать материалы настоящей работы для дальнейших исследований в области оптимизации репаративного остеогенеза и разработок ген-активированных материалов, а также в образовательной практике в курсах гистологии и стоматологии.

Оценка достоверности результатов выявила:

результаты исследования получены на современном, высокоточном, сертифицированном оборудовании, с использованием методов, оптимально подобранных для решения поставленных задач; воспроизводимость

результатов показана в достаточном числе независимых экспериментов; **теории и идеи**, изложенные в работе, основываются на детальном анализе полученных автором экспериментальных данных, их последовательном сопоставлении с опубликованными ранее результатами, полученными другими исследователями, обобщении и систематизации полученных результатов в сочетании с пониманием фундаментальных положений клеточной биологии, цитологии, гистологии и стоматологии; **установлено** качественное соответствие полученных результатов, характеризующих механизм действия и влияние ген-активированных материалов на репаративный остеогенез, представленным в независимых литературных источниках по данной тематике; **использованы** адекватные современные методы сбора и статистической обработки полученной информации.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Автор лично сформировал рабочую гипотезу, выполнил лабораторные исследования по оценке связывания плазмидной ДНК с различными матриксами-носителями для создания ген-активированных остеопластических материалов, участвовал в организации и выполнении экспериментальных исследований в культурах клеток, лично прооперировал всех лабораторных животных (52 кролика), осуществлял их послеоперационное наблюдение, последующее выведение из эксперимента, извлечение фрагментов свода черепа, организовывал проведение компьютерной томографии, гистологических исследований, провел качественную и количественную оценку данных компьютерной томографии, гистологических препаратов, включая гистоморфометрический анализ, выполнил статистическую обработку полученных данных, участвовал в их интерпретации, опубликовании и представлении в виде устных докладов на международных и всероссийских научных конференциях.

На заседании 19 декабря 2017 г. диссертационный совет принял решение присудить Бозо И.Я. ученую степень кандидата медицинских наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 31 человека, из них 11 докторов наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология (5 д.б.н. и 6 д.м.н.) и 3 доктора медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология, участвовавших в заседании, из 33 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали:

За – 31, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета

д.б.н., доцент



Шамова О.В.

Ученый секретарь диссертационного совета

к.б.н., доцент



Алешина Г.М.

19.12.2017 г.

Подпись *Шамовой О.В.; Алешин Г.М.*
Удостоверяется
Нач.отд.кадров ФГБНУ «ИЗМ»



В.А. Чирков