

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора  
по научной работе и медицинским  
технологиям  
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России  
к.м.н. Смирнов А.В.



« 1 » Сентябрь 2024 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» о научно-практической ценности диссертации Лабис Варвары Владимировны на тему «Клеточные и молекулярные механизмы репаративного остеогенеза при дентальной имплантации», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.7. Стоматология (медицинские науки) и 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

### Актуальность выполненного исследования

Метод дентальной имплантации позволяет восполнить дефекты зубных рядов, сохранив целостность зубов, ограничивающих дефект (при несъёмном протезировании), или обеспечить надёжную фиксацию съёмных протезов.

Несмотря на эффективность применения данного метода стоматологической реабилитации, нельзя исключить возможность развития осложнений, связанных с воспалительными аспектами дентальной имплантации. Развитие мукозита и периимплантита, явлений непереносимости сплавов металла, дезинтеграции дентальных имплантатов в раннем, отсроченном и позднем периоде функционирования делает необходимым изучение взаимоотношений инородного тела и организма человека с позиции не только стоматологии, но и иммунологии. Требуется междисциплинарный подход к обоснованию возникающих осложнений дентальной имплантации и разработке новых методов профилактики и лечения пациентов.

За последнее десятилетие развитие иммунологии – фундаментальной науки, позволяет рассматривать аспекты остеоинтеграции и дезинтеграции в призме иммунореактивности. Нанотехнологический подход к изучению биологических причин возникновения осложнений становится основополагающим, так как позволяет на молекулярном уровне отследить механизмы возникновения и развития осложнений, проявляемых визуально на клиническом приеме.

Современные методы диагностики, иммунологический и нанотехнологический подходы к изучению процессов остеоинтеграции и дезинтеграции дентальных имплантатов позволяют в новом ключе оценить степень проблемы, обосновать необходимость профилактики и разработать новые методы лечения воспалительных осложнений.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Диссертационное исследование Лабис В.В. характеризуется высокой научной новизной и практической значимостью.

В данной диссертации рассмотрены механизмы остеоинтеграции и дезинтеграции дентальных имплантатов в иммунологической и нанотехнологической парадигме, что, несмотря на существование общепринятой концепции «биоинертности сплава металла», позволяет в новом ключе оценить новые данные, полученные автором. Важно отметить, что впервые полученные результаты экспериментальных, лабораторных и клинических исследований можно экстраполировать на другие направления медицинских специализаций, так как сплавы металлических изделий используют не только в стоматологии, но и в ортопедии, нейрохирургии, кардиохирургии, гинекологии, челюстно-лицевой хирургии. Следовательно, результаты фундаментальных исследований, изложенные в данной диссертации, позволяют обозначить новые направления в развитии медицины в целом.

Теоретические положения, изложенные в диссертации, подкреплены выходом на практическое применение полученных данных, что вносит значимый вклад в клиническую практику и обеспечивает снижение вероятности возникновения осложнений в группе риска пациентов с аллергостатусом. Модификация базофильного теста с использованием реагентов на основе наночастиц, полученных с поверхности медицинских изделий, позволяет профилактировать возможность возникновения воспалительных осложнений дентальной имплантации, связанных с персонифицированной чувствительностью к компонентам сплава металлов, изготовленных на основе сплава титана.

В том числе, разработанный способ оценки стабильности окисного слоя сертифицированных медицинских изделий, изготовленных на основе сплава титана, позволяет не только оценить качество изделий, но и использовать данный метод для оценки стабильности по отношению к механической нагрузке вновь разрабатываемых покрытий.

Важно отметить разработку способа и перенос патофизиологических исследований на биологическую модель, что позволяет изучить в дальнейшем механизм распознавания сплава титана на эпигенетическом и генетическом уровне.

Изучение миграции наночастиц сплава титана и способность к накопительному эффекту в мягких тканях открывает новые возможности изучения данного аспекта при формировании патологий как в полости рта, так и патологических процессов системного характера. Участие наночастиц, их способность к агрегации с образованием микрочастиц и участия в патологических процессах носит перспективный характер для понимания патогенеза заболеваний неясного генеза.

По результатам проведенных исследований получено три патента, что указывает на высокую степень достоверности и важности впервые полученных фундаментальных знаний.

## **Достоверность результатов исследования**

В диссертационной работе применены высокотехнологичные методы междисциплинарных исследований такие как: проточная цитометрия, просвечивающая электронная микроскопия, микрорентгенография, рентгенофлуоресцентный анализ, статистическая обработка полученных на большой выборке данных и другие методы, позволяющие обеспечить высокую достоверность обоснованности положений, выносимых на защиту, выводов и рекомендаций для клинического применения.

Использовано 182 новых стандартных дентальных имплантата разных производителей для проведения лабораторных экспериментальных исследований, а также металлические сетки, изготовленные из сплава титана 5 производителей.

В экспериментальных исследованиях была использована мышьяная модель в количестве 52 единиц животных особей инбредных линий: 12 единиц BALB/CJLac и 40 единиц C57BL/6J.

Кроме лабораторных исследований и исследований на патофизиологической мышьяной модели, проводились клинические исследования с проведением как самой операции дентальной имплантации самим автором диссертационной работы, так и изучение причинно-следственной связи возникших осложнений, в частности, у пациентов группы риска. Всего было обследовано и прооперировано 120 взрослых в возрастной группе от 29 до 80 лет.

Автором опубликовано 40 печатных работ, в их числе из которых 23 публикаций – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ (в том числе 3 патента РФ на изобретение); 4 статьи в зарубежных журналах - Q1WOS, 17 в других изданиях.

## **Оценка содержания и изложения диссертации**

Диссертация изложена на 372 страницах и иллюстрирована 283 рисунками и содержит 39 таблиц.

Диссертационная работа Лабис В.В. включает обзор литературы из 395 источников, в том числе 47 отечественных авторов и 348 иностранных авторов. При написании обзора литературы автор диссертации уделяет значимую роль разделам, посвященным изучению новых фундаментальных знаний в иммунологии и изучению наночастиц сплавов металла в иммунологических аспектах репаративного остеогенеза. Результаты проведенного обзора литературы ложатся в основу новой иммунологической концепции остеоинтеграции и дезинтеграции дентальных имплантатов, которая в дальнейшем становится основанием к проведению экспериментальных, лабораторных и клинических исследований.

В главе «Материалы и методы исследования» описаны междисциплинарные методы исследований, позволяющие с разных сторон изучить нанотехнологические и иммунологические аспекты механизмов остеоинтеграции и дезинтеграции дентальных имплантатов, а также осложнений воспалительного характера, возникающих в отсроченном периоде времени. Используются как физические методы, так и ведущие иммунологические методы исследований, позволяющие на значимой выборке объектов исследования, говорить о высокой достоверности полученных результатов.

Важно отметить нестандартный подход к планированию экспериментальной части работы в главе «Собственные исследования». Впервые полученные супернатанты, содержащие наноразмерные металлические частицы с поверхности сертифицированных медицинских изделий, а именно, дентальных имплантатов, обозначаемые автором в тексте аббревиатурой - НРМЧ, становятся основой для изучения физиологических и патофизиологических механизмов остеоинтеграции и дезинтеграции. Рассматривая металлические наночастицы в качестве первых компонентов эммитируемых свободно из окисного слоя дентальных имплантатов, принимающих участие в процессах распознавания клетками иммунной системы в виде комплексов с белками, становится очевидным возможность

существования иммунологического механизма остеоинтеграции дентальных имплантатов.

Большой раздел диссертации в главе «Собственные исследования» посвящен изучению иммунологических аспектов при взаимодействии НРМЧ с клетками иммунной системы. Показано влияние НРМЧ на клетки иммунной системы с помощью современных иммунологических методов таких как: проточная цитометрия, мультиплексный анализ, культуральные исследования. В том числе проводись как микробиологические, так и гистологические исследования, что важно упомянуть при анализе проведенной работы, исследования на животной модели 2 инбредных мышинных линий, с разработкой новой патофизиологической модели самим автором.

В дальнейшем исследования посвящаются изучению не только физиологических, но и патологических аспектов, связанных с НРМЧ, что дает основание к пониманию биологических процессов, связанных с возникновением мукозита и периимплантита.

Изучение грануляционной ткани методами рентгеновской микротомографии, рентгенофлуоресцентного анализа и сканирующей просвечивающей электронной микроскопии и элементного анализа, после проведения клинических исследований в результате проводимых самим автором диссертации хирургических ревизий при возникновении осложнений воспалительного генеза, подтвердили обоснованность накопительного эффекта наночастиц с образованием их комплексов в виде микрочастиц.

Таким образом, в главе «Заключение» автор диссертации предлагает интерпретировать механизм остеоинтеграции и дезинтеграции дентальных имплантатов как иммунореактивный. Понятие «биоинертность сплава титана», предлагается заменить на понятие «биотолерантность» в иммунологическом механизме распознавания гаптена, что является исходом

иммуносупрессирующей функции гомеостатической субпопуляции Treg – типа лимфоцитов.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

### **Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты исследований необходимо рекомендовать для практического применения в медицинских учреждениях, в учебный процесс стоматологических кафедр медицинских вузов РФ, программ повышения квалификации врачей стоматологов-хирургов, челюстно-лицевых хирургов и врачей-аллергологов-иммунологов.

Рекомендовано создать иммунологические лаборатории для проведения базофильного теста с персонифицированным подбором систем дентальных имплантатов для пациентов, в частности, группы риска с аллергостатусом.

Тема исследования имеет научную перспективность.

### **Замечание**

В диссертации, например, в разделе Обсуждение было бы полезно отразить место электрохимического поведения титановых сплавов в иммунологических механизмах остеоинтеграции и осложнений в состоянии периимплантатных тканей.

### **Заключение**

Диссертация Лабис Варвары Владимировны «Клеточные и молекулярные механизмы репаративного остеогенеза при дентальной имплантации», представленная к официальной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.7. Стоматология (медицинские науки) и 3.2.7. Иммунология (медицинские науки), является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение актуальной научно-практической проблемы – повышение эффективности лечения пациентов со стоматологическими заболеваниями,

требующими проведения дентальной имплантации, что имеет важное значение для стоматологии и иммунологии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, работа Лабис В.В., соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 882 (в ред. от 25.01.2024 № 62), предъявляемых к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.7. Стоматология (медицинские науки) и 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

Отзыв на диссертационную работу Лабис В.В. «Клеточные и молекулярные механизмы репаративного остеогенеза при дентальной имплантации» заслушан и обсужден на заседании кафедр клинической стоматологии и имплантологии, иммунопатологии и иммунодиагностики Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России 27 сентября 2024 г. (протокол № 2).

Заведующий кафедрой клинической стоматологии и имплантологии  
Академии постдипломного образования  
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,  
д.м.н., профессор



Олесов Е.Е.

Заведующая кафедрой иммунопатологии и иммунодиагностики  
Академии постдипломного образования  
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,  
д.м.н., профессор




Маркова Т.П.

Подпись профессора Олесова Е.Е. и профессора Марковой Т.П. заверяю:  
Ученый секретарь ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,  
к.м.н.



Юсубалиева Г.М.

  
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,  
115682, г. Москва, ул. Ореховый бульвар, д.28  
Тел.: +7(495)745-60-54 E-mail:info@fnkc-fmba.ru



## В диссертационный совет 21.2.016.06

при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Долгоруковская ул., д.4, г. Москва, 127006)

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Лабис Варвары Владимировны на тему: «Клеточные и молекулярные механизмы репаративного остеогенеза при дентальной имплантации», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям:

3.1.7. Стоматология (медицинские науки) и 3.2.7. Иммунология (медицинские науки)

Полное название организации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Сокращенное название организации	ФГБУ ФНКЦ ФМБА России
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Троицкий Александр Витальевич, генеральный директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», доктор медицинских наук, доцент (3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия)
Ф.И.О., ученая степень, ученое звание сотрудника, утвердившего отзыв ведущей организации	Смирнов Александр Вячеславович, заместитель генерального директора ФГБУ ФНКЦ ФМБА России по научной работе и медицинским технологиям, кандидат медицинских наук (3.1.9. Хирургия)
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника составившего отзыв ведущей организации	Олесов Егор Евгеньевич, заведующий кафедрой клинической стоматологии и имплантологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, доктор медицинских наук, 3.1.7 Стоматология (медицинские науки), профессор Маркова Татьяна Петровна, заведующая кафедрой иммунопатологии и иммунодиагностики, Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, доктор медицинских наук, 3.2.7. Иммунология (медицинские науки), профессор
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Мурамилпептиды: механизмы действия, клиническая эффективность и перспективы применения в медицине / Т.П. Маркова, Д.Г. Чувиров, Л.Г. Ярилина, Е.В. Кожина // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020.-Т. 4, №1. – С.31-37. 2. Логинов А.Г., Горчаков В.Н., Олесова В.Н. Содержание лимфоцитов с различной степенью активности окислительно-восстановительных ферментов при имплантации никелида титана. // Российский вестник дентальной имплантологии – 2021 – т. 53-54-№3-4-С.4-11. 3. Романов А.С., Олесова В.Н., Заславский Р.С., Иванов А.С., Олесов Е.Е., Бондаренко Н.А. Дезинтеграция

	<p>имплантатов: поверхность и микрофлора // Российский вестник дентальной имплантологии – 2021 – т.53-54 – №3-4 – С. 99-106</p> <p>4. Клинико-рентгенологическая оценка состояния имплантатов с несъемными конструкциями в динамике за 20 лет. Олесов Е.Е., Иванов А.С., Заславский Р.С., Рагулин А.В., Романов А.С. // Медицина экстремальных ситуаций. – 2021. – №4. – С. 29-33.</p> <p>5. Рагулин А.В., Олесов Е.Е., Жукова С.Ю., Олесова В.Н. Экспериментально-клиническое изучение концентрации химических элементов протезов и имплантатов в ротовой жидкости. // Российский стоматологический журнал. – 2022. – Т. 26 – №6. – С. 497-501.</p> <p>6. Рагулин А.В., Жукова Ю.С., Олесова В.Н., Заславский Р.С., Олесов Е.Е., Лосев В.Ф. Электрохимические лабораторные исследования дентальных имплантатов. // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2022. – т. 57-58 – №3-4. – С. 11-18.</p> <p>7. Рагулин А.В., Серeda А.Е., Олесов Е.Е. Зверьяев А.Г., Олесова Э.А. Содержание микроэлементов в ротовой жидкости у пользователей несъемными протезами на имплантатах // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2022. – Т. 55-56. - №1-2. – С.72-77.</p> <p>8. Романов А.С., Сакаева З.У., Олесова В.Н. Периодичность профессиональной гигиены рта в динамике протетического лечения на дентальных имплантатах. // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2022. – Т. 18. - № 2. – С. 194-196.</p> <p>9. Аллергический ринит и коморбидность с инфекциями / Т. П. Маркова, Д. Г. Чувиров, Л. Г. Ярилина [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 32. – С. 8-15.</p>
--	---

#### Адрес ведущей организации

Индекс	115682
Объект	ФГБУ ФНКЦ ФМБА России
Город	Москва
Улица	ул. Ореховый бульвар
Дом	д. 28
Телефон	8 (495) 145-60-54
e-mail	info@medprofedu.ru
Web-сайт	https://www.medprofedu.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Заместитель генерального директора по научной работе и медицинским технологиям  
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России  
к.м.н.



*(Handwritten signature)*

Смирнов А.В.

2024 г.