

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего  
кафедрой хирургической стоматологии

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

**Панина Андрея Михайловича**

на диссертационную работу Бороздкина Леонида Леонидовича на тему:  
«Разработка и применение модифицированной биорезорбируемой мембраны на  
полимерной основе, обработанной гидрозоле наночастиц серебра»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 3.1.7. Стоматология.

### *Актуальность исследования*

Согласно источникам литературы, распространенность полного отсутствия зубов в мире во всех возрастных группах составила 3,3% (267 млн случаев), а по данным Минздрава России в 2021 году количество пациентов, которые нуждались в стоматологической помощи по поводу восстановления дефектов зубных рядов, составляло 16 млн человек. В тоже время около 30 % пациентов не пользуются съемными протезами.

Лечение частичного или полного отсутствия зубов при помощи дентальных имплантатов является эффективным методом реабилитации. Параметры альвеолярного гребня в зоне отсутствующих зубов имеют решающее значение для успешной установки дентального имплантата. На данный момент в стоматологической практике накоплен значимый клинический опыт по устранению дефектов альвеолярных отростков/частей челюстей и восстановлению дефектов зубных рядов с помощью дентальных имплантатов при помощи таких хирургических методов как аутотрансплантация костной ткани из внеротовых и внутриротовых источников, межкортикальная и ротационная остеотомия, направленная костная регенерация с применением мембран. При проведении оперативных вмешательств по увеличению параметров альвеолярной кости челюстей используют также различные виды костнопластических материалов, обладающих различной скоростью

замещения на собственную костную ткань, и барьерные мембраны. Для материалов, которые применяют при методиках направленной костной регенерации, необходимы высокая биосовместимость и соответствующая срокам формирования новой костной ткани способность резорбирования.

В то же время современным и важным вопросом является изобретение принципиально новых медицинских изделий и материалов с высокими антисептическими свойствами, которые могли бы не только снизить частоту развития послеоперационных осложнений, таких как расхождение швов, присоединение вторичной инфекции, а также сократить потребность в назначении курсов антибактериальной терапии, тем самым уменьшив количество соматических осложнений на фоне приема антибиотиков и распространение антибиотикорезистентности.

Перспективным направлением в разработке материалов для костной пластики можно считать применение препаратов серебра. Наночастицы серебра обладают выраженным противомикробным, антибактериальным действием и являются эффективным средством в борьбе с вирулентными микроорганизмами, что возможно благодаря малым размерам наночастицы серебра, позволяющим ей проходить через клеточные мембраны и разрушать патогенные клетки изнутри. Наночастицы серебра показали более высокую противовоспалительную активность при использовании в медицинской практике, чем такие антисептики как хлоргексидин, мирамистин и нитрат серебра. Доказано, что они вызывают разрушение биопленок, созданных различными резистентными штаммами микробов. Вместе с этим серебро также является хорошим иммуностимулятором. Изменяя дозировку препарата, наночастицы серебра могут способствовать улучшению или подавлению процесса фагоцитоза, увеличивать количество иммуноглобулинов классов А, М, G и Т-лимфоцитов, что может способствовать лечению различных бактериальных заболеваний полости рта.

В связи с этим, актуальность темы не вызывает сомнений.



***Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации***

Тема диссертационной работы Бороздкина Л.Л. соответствует заявленной специальности 3.1.7. Стоматология и посвящена решению проблемы лечения пациентов с дефектами альвеолярного отростка/части челюсти, нуждающихся в проведении костнопластических операций перед дентальной имплантацией, с применением новой мембраны на основе полилактида с нанесением на нее наночастиц серебра.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций, представленных в диссертации, основаны на более чем достаточном объеме лабораторного материала. При проведении экспериментального исследования автором была проведена всесторонняя оценка модифицированной наночастицами серебра мембраны.

Оценку токсичности коллоидного раствора наночастиц серебра проводили по показателям смертности/выживаемости рачков дафний *Daphnia magna* Straus. Далее на культурах клеток нейтрофильных гранулоцитов и мононуклеарных лейкоцитов было проведено изучение цитотоксичности мембраны с нанесенными на нее наночастицами серебра.

Антимикробная активность мембран была изучена на клинических штаммах *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с периимплантитом. На модели фибробластов эмбриона человека проводили изучение биосовместимости разработанной мембраны. Исследование токсичности *in vivo* было выполнено на животной модели.

На заключительном этапе исследовали влияние разработанной мембраны на регенерацию костной ткани на животной модели. Сформулированные научные положения также подтверждаются корректным использованием современных методов исследования, комплексным анализом полученных результатов и адекватной статистической обработкой с применением пакета статистических программ,

апробацией основных результатов на научных конференциях, полнотой отображения результатов диссертации в научных публикациях.

### *Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов*

Научная новизна исследования, а также цели и задачи работы подробно и убедительно обоснованы автором во введении диссертации. Описана методологическая основа и теоретическая база исследования. Научная новизна диссертационного исследования Бороздкина Л.Л. заключается в том, что автором:

- разработана методика нанесения наночастиц серебра на биорезорбируемую барьерную мембрану из полилактида, обеспечивающую ей бактерицидный и бактериостатический эффект;

- впервые определена оптимальная концентрация гидрозоля наночастиц серебра (0,2 мг/мл), не оказывающая токсический эффект, для изготовления мембраны из полилактида с антибактериальными свойствами, используемой в направленной регенерации костных тканей;

- доказана биосовместимость, цитокондуктивность на культурах клеток *in vitro* и на животных моделях *in vivo*. Отсутствие токсического эффекта мембраны PLA-Ag и ее компонентов доказана в тесте на выживаемость рачков *Daphnia magna* Straus; на культуре клеток нейтрофильных гранулоцитов и мононуклеарных лейкоцитов, по результатам биохимических и гематологических показателей сыворотки периферической крови белых крыс после подкожной имплантации мембраны;

- антибактериальная активность мембраны подтверждена в отношении клинических штаммов *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, выделенных от пациентов с инфекционными осложнениями после установки стоматологических имплантатов. Установлено снижение выраженности воспалительной реакции в области операционной раны, что создает условия для оптимального развития регенеративного процесса, что наиболее важно на ранних



стадиях, когда наиболее вероятно развитие осложнений; это подтверждают биоактивные и биосовместимые свойства разработанной мембраны;

– доказано, что при применении остеопластической мембраны из полилактида с нанесенными на нее наночастицами серебра в технике направленной костной регенерации процесс остеогенеза протекает более интенсивно.

Проведенные исследования подтвердили целесообразность использования мембраны PLA-FAg при костнопластических операциях в силу выраженного антимикробного и противовоспалительного действия, способствующих быстрому затуханию воспалительного процесса в очаге повреждения и, как следствие, ускорению последующей активации процессов регенерации костной ткани.

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

Полученные данные диссертационной работы Бороздкина Л.Л. несомненно представляют научный и практический интерес. На основании экспериментального исследования, включавшего в себя разработку метода нанесения препарата наночастиц серебра, изучение цитотоксичности, биосовместимости, антибактериальных и противовоспалительных свойств, гистологического изучения регенерации костной ткани под мембраной, предложен новый препарат и способ его модернизации, основанный на пропитывании резорбируемой мембраны наночастицами серебра, что в свою очередь позволит сократить частоту развития ранних послеоперационных осложнений при проведении операций направленной костной регенерации.

### ***Соответствие диссертации паспорту специальности***

Научные положения диссертации соответствуют пункту 4 «Разработка и совершенствование методов дентальной имплантации» и пункту 9 «Разработка и совершенствование стоматологических материалов, инструментов и оборудования» паспорта научной специальности 3.1.7. Стоматология.

### ***Полнота освещения результатов диссертации в печати***

По материалам исследования опубликовано 5 работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 2; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 3.

### ***Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом***

Диссертационная работа построена по стандартному образцу: состоит из введения, 6 глав: обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав экспериментальных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 139 машинописных страниц, иллюстрирована 28 рисунками и 10 таблицами. Список литературы объемный, содержит 279 источников, из них 120 отечественных и 159 зарубежных авторов.

Во **введении** отражена актуальность, степень разработанности темы исследования, цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы диссертационного исследования, основные положения, степень достоверности, данные об апробации и внедрении полученных результатов в практическую деятельность, а также в учебный процесс.



В *первой главе* приведен аналитический обзор литературы о современных представлениях об этиологии, патогенезе дефектов альвеолярного гребня и разнообразных методах и способах восстановления альвеолярной кости челюстей. Большое число изученных публикаций посвящено материалам, используемым при проведении костно-пластических операций, в частности направленной костной регенерации с применением резорбируемых мембран. Также в обзоре литературы описаны принципы работы фармакологических средств на основе наночастиц серебра, используемых в челюстно-лицевой области, с вынесением нерешенных вопросов и обоснованием актуальности проводимого исследования.

*Вторая* глава посвящена описанию экспериментального исследования. В ней подробно отражены все этапы исследования и изучаемые явления, методы изготовления мембраны и ее модификации наночастицами серебра, методики хирургических вмешательств при проведении исследований *in vivo*. Описаны методы статистической обработки полученных данных. Глава содержательна, наполнена иллюстративным материалом и достаточна по объему.

*Третья* глава посвящена описанию разработки метода модернизации резорбируемой мембраны из полилактида и определению оптимальной концентрации гидрозоля наночастиц серебра. Основываясь на изучении скорости деградации резорбируемых мембран, было определено, что для нанесения наночастиц серебра может быть использован метод погружения в раствор гидрозоля наночастиц серебра «НанАргол» до полного впитывания, непосредственно перед практическим использованием. Отсутствие токсичности гидрозоля наночастиц серебра (0,2 мг/мл) подтверждено в тесте на выживаемость рачков *Daphnia magna* Straus.

*Четвертая* глава отражает результаты экспериментального исследования биосовместимости, цитотоксичности, антимикробной активности, цитокондуктивности в исследованиях *in vitro* и токсичности и биосовместимости *in vivo*. Исследования цитотоксичности на культурах клеток (нейтрофильные гранулоциты, мононуклеарные лейкоциты), цитокондуктивности и

биосовместимости на культуре клеток (фибробласты эмбриона человека) подтвердили отсутствие негативного воздействия на ткани человека, а изучение антимикробной активности на клинических штаммах возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области антибактериальную активность введенного в состав мембран препарата серебра в отношении *S. aureus* (100%) и удовлетворительную активность в отношении *S. pyogenes* (50%) и *E. coli* (33%). Исследования токсичности проводили с целью оценки безопасности мембраны и возможности ее использования в клинической практике на животной модели (белые крысы). Имплантация остеопластической мембраны в подкожный карман белым крысам в течение 21 суток не выявила достоверных изменений биохимических и гематологических показателей периферической крови сыворотки крови животных, коэффициентов масс внутренних органов животных, то также подтвердило отсутствие у исследуемой мембраны токсичности.

В *пятой* главе описано изучение влияния разработанной мембраны из полилактида с наночастицами серебра на регенерацию костной ткани на модели критического дефекта свода черепа кроликов породы Шиншилла. По результатам, полученным в ходе гистологического исследования, автором выявлено, что исследуемая мембрана обеспечивала благоприятные условия для регенерации созданного костного дефекта – на 42 сутки дефект полностью закрывался незрелой костной тканью. Иммуногистохимическое исследование показало уменьшение доли CD3+ и CD30+ клеток, что соответствует снижению активности воспалительного ответа на инородное тело, в особенности со стороны активированных лимфоцитов.

Обращает на себя внимание адекватная статистическая обработка полученного цифрового материала, данные которой представлены в диаграммах и таблицах.

**Заключение** содержит подтверждение актуальности исследования, обоснование цели и задач, подробный анализ полученных результатов на основе доказательной медицины, сопоставление их с данными, ранее полученными другими авторами, и включает в себя элементы дискуссии.



***Выводы и практические рекомендации*** логичны, вытекают из проделанной работы, полностью соответствуют поставленным задачам.

Список литературы написан в соответствии с требованиями ГОСТ, а используемая литература наиболее полно отражает современные достижения науки по теме исследования.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, раскрывает ее идею и выводы, написан в соответствии предъявляемыми требованиями, как по объему, так и по качеству содержания.

В процессе изучения диссертационной работы возник вопрос:

Имеет ли значение метод фиксации изученной Вами мембраны?

### ***Заключение***

Таким образом, диссертационная работа Бороздкина Леонида Леонидовича «Разработка и применение модифицированной биорезорбируемой мембраны на полимерной основе, обработанной гидрозоле наночастиц серебра», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.7. Стоматология, выполненная под руководством члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Иванова Сергея Юрьевича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой дано новое решение научной задачи повышения эффективности проведения костнопластических операций для восстановления параметров альвеолярного отростка/части челюсти перед дентальной имплантацией за счет применения изолирующей мембраны на полимерной основе с противовоспалительными свойствами за счет обработки наночастицами серебра.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов представленная диссертация полностью соответствует п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного

приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Бороздкин Леонид Леонидович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.7. Стоматология.

Официальный оппонент  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой хирургической стоматологии  
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Минздрава России  
3.1.7. Стоматология

Панин А.М.

*Подпись д.м.н., профессора Панина А.М.  
заверяю:*

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО  
МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Минздрава России  
д.м.н., профессор



Васюк Ю.А.

*30.01.2023г.*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 127471, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1  
Тел.: +7 (495) 609-67-00  
Электронная почта: [msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru)